VIOREL T. MOGOȘ

Ghid TERAPEUTIC

ÎN BOLILE DE NUTRIȚIE ȘI METABOLISM

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ – BUCUREȘTI, 1994

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Diabetul zaharat 9
Noţiuni etiopatogenice şi clinice 9
Profilaxie 11
Profilaxia primară 11
Diabetul zaharat insulinodependent 11
Diabetul zaharat insulinoindependent 18
Profilaxia secundară 21
Diabetul zaharat insulinodependent 21
Diabetul zaharat insulinoindependent 23
Profilaxia terţiară (profilaxia complicaţiilor) 24
Profilaxia complicaţiilor acute 24
Profilaxia complicaţiilor cronice 25
Regimul alimentar 32
Obiectivele dietei în diabetul zaharat 32
Principiile generale ale alimentaţiei în diabetul zaharat 33
Evaluarea necesarului caloric 33
Principiile nutritive în alimentaţia diabeticului 35
Edulcorantele 42
Alcoolul 44
Alcătuirea meniurilor 45
Principii de gastrotehnie 45
Particularităţi dietetice 46
Diabetul zaharat insulinodependent 46
Diabetul zaharat insulinoindependent 47
Efortul fizic 50
Diabetul zaharat insulinodependent 50
Diabetul zaharat insulinoindependent 53
Insulinoterapia 57
Preparatele insulinice 57
Stabilizarea şi conservarea preparatelor insulinice 62
Aspecte farmacokinetice ale insulinoterapiei 62
Conduita practică insulinoterapică 67
Indicaţiile insulinoterapiei 67
Contraindicaţiile insulinoterapiei 68
Alegerea preparatului insulinic 68
Stabilirea dozelor insulinice 68
Scheme insulinoterapice 72
Trecerea de pe insulină animală pe insulină umană 76
Modalităţi de injectare subcutanată a insulinei 76
Tehnica amestecului insulinic 78
Tehnica injectării subcutanate a insulinei 80
Locurile de injectare subcutanată a insulinei 80
Curăţirea şi sterilizarea mijloacelor de injectare subcutanată a insulinei 81
Efecte secundare ale insulinoterapiei 81
Hipoglicemia 81
Lipodistrofia insulinică 82
Anticorpogeneza antiinsulinică 83
Edemul insulinic 86
Abcesele şi flegmoanele 86
Efectul Somogy 87
Aspecte particulare ale insulinoterapiei 87
Sarcina 87
Intervenţiile chirurgicale 88

Scanned with OKEN Scanner

Infecţiile 90
Faza de remisie 91
Tratamentul insulinic la copii 92
Tratamentul insulinic la adolescenţi 93
Fenomenul Down 93
Diabetul instabil („Brittle diabetes“) 93
Alte modalităţi insulinoterapice 95
Pompele de insulină 95
Pancreasul artificial 97
Transplantul de pancreas 98
Transplantul de insule Langerhans 99
Administrarea nazală a insulinei 100
Medicaţia antidiabetică orală 101
Derivaţii de sulfoniluree 101
Farmacokinetică 101
Principalele caracteristici ale sulfonilureicelor 102
Mecanismele de acţiune 105
Efecte clinice 105
Indicaţii terapeutice 106
Contraindicaţiuni 107
Reacţii adverse 107
Interacţiuni medicamentoase 110
Recomandări în prescrierea sulfonilureicelor 111
Sulfonilureicele şi insulinoterapia 112
Biguanidele 114
Farmacokinetică 115
Mecanismele de acţiune 115
Efecte clinice 116
Indicaţii terapeutice 116
Contraindicaţii 117
Reacţii adverse 117
Interferenţe medicamentoase 118
Recomandări în prescrierea biguanidelor 118
Agenţi antidiabetici noi 118
Educaţia în diabetul zaharat 120
Cura balneoclimaterică în diabetul zaharat 124
Cura hidrominerală 124
Tratamentul complicaţiilor metabolice acute în diabetul zaharat 126
Acidocetoza diabetică 126
Coma diabetică hiperosmolară fără cetoacidoză 132
Acidoza lactică 136
Tratamentul complicaţiilor cronice ale diabetului zaharat 139
Macroangiopatia diabetică 139
Tratamentul etiopatogenic al macroangiopatiei diabetice 141
Tratamentul arteriopatiei diabetice 142
Tratamentul bolii ischemice coronariene 145
Tratamentul aterosclerozei cerebrale 148
Tratamentul hipertensiunii arteriale 149
Microangiopatia diabetică 153
Tratamentul retinopatiei diabetice 154
Tratamentul nefropatiei diabetice 160
Neuropatia diabetică 166
Tratamentul neuropatiei diabetice periferice 168
Tratamentul nefropatiei diabetice vegetative 171
Gangrena diabetică 176
Infecţiile şi diabetul zaharat 185
Principalele aspecte clinico-terapeutice ale infecţiilor la diabetici 186
Mucormicozis 186
Otita externă malignă 187
Colecistita gazoasă 187
Infecţiile pielii şi ale ţesuturilor subcutanate 188
Infecţiile tractului urinar 189
Infecţiile cavităţii bucale 190
Tuberculoza pulmonară 190
Hiperlipoproteinemiile 191
Date generale 191

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxie 197
Profilaxia primară 197
Profilaxia secundară 203
Tratamentul hiperlipoproteinemiilor 204
Regimul alimentar 204
Influența principiilor nutritive asupra reducerii hiperlipoproteinemiilor . 204
Conceptul dietei unice 212
Particularități dietetice specifice tipului de hiperlipoproteinemie 215
Efortul fizic 216
Influența efortului fizic asupra hiperlipoproteinemiei 216
Influența efortului fizic asupra principalilor factori hiperlipemianți . . . 219
Terapia medicamentoasă 222
Tratamentul chirurgical 228
Cura hidrominerală 228
Alegerea metodologiei terapeutice 230
Controlul eficienței tratamentului 230
Hipoglicemiile 232
Cadrul etiopatogenic 232
Profilaxia hipoglicemiilor 234
Hipoglicemiile induse medicamentos sau prin toxice 235
Hipoglicemiile secundare insulinoterapiei 235
Hipoglicemiile secundare terapiei cu sulfonilureice 238
Hipoglicemiile induse de alcool 239
Hipoglicemii induse de alte substanțe exogene 241
Hipoglicemii à jeun 241
Hipoglicemii postprandiale 242
Nutriția parenterală prelungită 242
Intoleranța ereditară la fructoză sau galactoză 242
Hipoglicemiile reactive 243
Tratamentul hipoglicemiilor 245
Regimul alimentar 245
Particularități dietetice în hipoglicemiile induse prin medicația antidiabetică 249
Particularități dietetice în hipoglicemiile à jeun 250
Particularități dietetice în hipoglicemiile reactive 251
Tratamentul etiopatogenic 253
Hipoglicemiile induse prin medicația antidiabetică 253
Hipoglicemiile induse de salicilați 254
Hipoglicemiile induse de betablocante 255
Hipoglicemiile induse de disopiramidă 255
Hipoglicemiile alcoolice 256
Hipoglicemiile din insulinom 257
Hipoglicemiile induse de tumorile extrapancreatice 260
Hipoglicemiile din insuficiența endocrină 261
Hipoglicemiile reactive 261
Acupunctura 263
Psihoterapia 264
Tratamentul formelor clinice 264
Hipoglicemiile ușoare și medii 265
Coma hipoglicemică 266
Tratamentul complicațiilor 269
Encefalopatia posthipoglicemică 269
Accidentele vasculare 273
Obezitatea 275
Noțiuni etiopatogenice și clinice 275
Profilaxie 279
Profilaxia primară 279
Profilaxia secundară 282
Profilaxia terțiară 283
Tratamentul obezității 283
Regimul alimentar 285
Valoarea calorică a dietei 286
Conținutul dietei în principii nutritive 289
Indicații și contraindicații alimentare în dieta obezilor 294

Scanned with OKEN Scanner

Repartiția alimentelor pe mese . . . 295
Exemple de regimuri alimentare hipocalorice . . . 297
Aprecierea ritmului de slăbire . . . 300
Modificarea comportamentului alimentar . . . 301
Psihoterapia . . . 303
Acupunctura . . . 304
Efortul fizic . . . 305
Influența efortului fizic asupra excesului ponderal . . . 305
Adaptarea la efort a obezilor . . . 307
Tipuri de eforturi fizice practicate în cura de slăbire . . . 308
Tratamentul medicamentos . . . 311
Medicația anorexigenă . . . 311
Medicația termogenă . . . 316
Substanțe care modifică metabolismul lipidic . . . 317
Restabilirea echilibrului endocrin . . . 318
Laxativele . . . 319
Medicația diuretică . . . 320
Tratamentul chirurgical . . . 320
„By-pass"-ul intestinal . . . 320
Chirurgia gastrică . . . 323
Balonul intragastric . . . 325
Vagotomia . . . 325
Ligatura maxilarelor . . . 325
Lipectomia . . . 326
Aspirația grăsimilor . . . 326
Cura hidrominerală . . . 327
Particularități terapeutice . . . 328
Obezitatea la copii . . . 329
Obezitatea la adulți . . . 329
Obezitatea la vârstnici . . . 330
Obezitatea la femeia gravidă . . . 331
Obezitatea cu complicații metabolice . . . 331
Obezitatea complicată cu afecțiuni cardiovasculare . . . 333
Obezitatea complicată cu afecțiuni hepato-biliare . . . 333
Denutriția . . . 335
Noțiuni etiopatogenice . . . 335
Modificări fiziopatologice . . . 335
Tabloul clinic . . . 340
Profilaxie . . . 341
Profilaxia denutriției primare . . . 341
Profilaxia denutriției secundare . . . 342
Tratamentul denutriției . . . 342
Regimul alimentar . . . 342
Alimentația orală . . . 343
Alimentația prin sonda nazogastrică . . . 345
Alimentația parenterală . . . 347
Tratamentul etiologic . . . 352
Tratamentul patogenic . . . 353
Tratamentul medicamentos . . . 355
Medicația anabolizantă . . . 355
Medicația orexigenă . . . 357
Medicația antidepresivă și anxiolitică . . . 357
Medicația simptomatică . . . 358
Fitoterapia . . . 358
Psihoterapia . . . 359
Cura hidrominerală . . . 360
Tratamentul complicațiilor . . . 360
Hipercalcemiile . . . 362
Noțiuni etiopatogenice . . . 362
Manifestări clinice . . . 363
Profilaxie . . . 364
Tratamentul hipercalcemiilor . . . 364
Tratamentul igieno-dietetic . . . 364
Tratamentul etiologic . . . 365
Tratamentul patogenic . . . 365

Scanned with OKEN Scanner

Hipocalcemiile 368
Noţiuni etiopatogenice 368
Manifestări clinice 370
Profilaxie 372
Tratamentul hipocalcemiilor 373
Tratamentul etiopatogenic şi simptomatic 373
Hipomagneziemiile 376
Noţiuni etiopatogenice 376
Manifestări clinice 378
Profilaxie 379
Tratamentul hipomagneziemiilor 380
Tratamentul igieno-dietetic 380
Tratamentul etiologic 380
Tratamentul patogenic 381
Hiperpotasemiile 382
Noţiuni etiopatogenice 382
Manifestări clinice 386
Profilaxie 387
Tratamentul hiperpotasemiei 387
Tratamentul igieno-dietetic 387
Tratamentul etiologic 388
Tratamentul patogenic 389
Hipopotasemiile 394
Noţiuni etiopatogenice 394
Manifestări clinice 399
Profilaxie 400
Tratamentul hipopotasemiei 400
Tratamentul patogenic 401
Tratamentul etiologic 403
Hipernatremiile 404
Noţiuni etiopatogenice 404
Manifestări clinice 410
Profilaxie 411
Tratamentul hipernatremiilor 411
Tratamentul igieno-dietetic 411
Tratamentul etiologic 412
Tratamentul patogenic 414
Hiponatremiile 419
Noţiuni etiopatogenice 419
Manifestări clinice 423
Profilaxie 425
Tratamentul hiponatremiilor 426
Tratamentul igieno-dietetic 426
Tratamentul etiologic 426
Tratamentul patogenic 427
Tratamentul simptomatic 432
Hiperuricemiile 433
Noţiuni etiopatogenice şi clinice 433
Profilaxie 436
Profilaxia primară 436
Profilaxia secundară 437
Tratamentul de fond al hiperuricemiilor 438
Regimul dietetic 438
Kinetoterapia 441
Tratamentul medicamentos 443
Medicamente uricoinhibitorii 444
Medicamente uricozurice 446
Medicamente uricolitice 447
Conduita farmacoterapică 447
Tratamentul chirurgical 448
Cura balneară 449
Tratamentul atacului de gută 451
Tratamentul complicaţiilor 453
Litiaza urică 453
Nefropatia urică acută 455

Scanned with OKEN Scanner

Nefropatia urică cronică . . . 457
Artropatia urică acută . . . 457
Acidoza metabolică . . . 459
Noţiuni etiopatogenice . . . 459
Manifestări clinice . . . 463
Profilaxie . . . 465
Tratamentul acidozei metabolice . . . 465
Tratamentul igieno-dietetic . . . 465
Tratamentul etiologic . . . 466
Tratamentul patogenic . . . 467
Acidoza respiratorie . . . 470
Noţiuni etiopatogenice . . . 470
Manifestări clinice . . . 473
Profilaxie . . . 473
Tratamentul acidozei respiratorii . . . 474
Tratamentul igieno-dietetic . . . 474
Tratamentul etiopatogenic . . . 474
Alcaloza metabolică . . . 477
Noţiuni etiopatogenice . . . 477
Manifestări clinice . . . 479
Profilaxie . . . 480
Tratamentul alcalozei metabolice . . . 480
Tratamentul igienodietetic . . . 480
Tratamentul etiologic . . . 481
Tratamentul patogenic . . . 481
Alcaloza respiratorie . . . 483
Noţiuni etiopatogenice . . . 483
Manifestări clinice . . . 486
Profilaxie . . . 486
Tratamentul alcalozei respiratorii . . . 487
Regimul igienodietetic . . . 487
Tratamentul etiopatogenic . . . 487
Porfiriile . . . 489
Noţiuni etiopatogenice şi clinice . . . 489
Profilaxia porfiriilor . . . 492
Tratamentul porfiriilor . . . 495
Regimul dietetic . . . 495
Tratamentul etiopatogenic . . . 496
Tratament simptomatic . . . 499
Particularităţi terapeutice ale diverselor forme de boală . . . 500
Tratamentul complicaţiilor . . . 501
Bibliografie selectivă . . . 503

Scanned with OKEN Scanner

DIABETUL ZAHARAT

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE ȘI CLINICE

Diabetul zaharat este o boală de metabolism cu evoluție cronică, apărută prin deficitul absolut sau relativ de insulină. Consecința acestei carențe hormonale o reprezintă perturbarea predominentă a metabolismului glucidic, căreia i se asociază afectarea metabolismului lipidic, protidic și hidroelectrolitic. Drept urmare, în mod insidios sau relativ rapid în funcție de severitatea bolii, apare alterarea biologică a organismului, cu consecințe mai mult sau mai puțin dramatice. Factorii implicați în inițierea maladiei sunt prezentați în cadrul capitolului destinat profilaxiei. În funcție de necesitatea administrării insulinei, diabetul se clasifică în *diabet zaharat insulinodependent (tip I)* și *diabet zaharat insulinoindependent (tip II).*

Prima formă afectează predominent subiecții până la 40—45 de ani, putând însă apărea la orice vârstă. Ea se întâlnește la aproximativ 20% din totalul diabeticilor. Manifestările bolii apar relativ brusc și se datorează citolizei marcate a celulelor beta-pancreatice. Se instalează poliurie, polidipsie, pierdere ponderală, iritabilitate, crampe musculare ale membrelor inferioare etc. Jumătate din copiii diabetici sunt descoperiți în această perioadă, intervalul scurs între apariția primelor simptome și diagnostic fiind în medie de 20 de zile. Dacă totuși diagnosticul nu a fost pus, acuzele bolnavilor devin mai puțin tipice, apărând grețuri, vărsături, dureri abdominale (mimând abdomenul acut), astenie extremă, respirație de tip acidotic cu miros de acetonă, semne de deshidratare, obnubilare și în ultimă instanță comă. Perioada necesară instalării cetoacidozei severe, de la debutul semnelor clinice este în medie 30 de zile. În general, cu cât vârsta este mai mică, cu atât apariția simptomatologiei este mai rapidă. Evoluția galopantă spre un sfârșit tragic nu poate fi stopată decât prin administrarea insulinei.

Prin contrast cu diabetul de tip I, diabetul de tip II afectează persoanele trecute de 40—45 de ani, care sunt sau au fost obeze. El interesează cel mai mare număr de diabetici (aproximativ 80%). Constituirea sa se face îndeosebi prin rezistența pe care o opun celulele periferice la acțiunea insulinei. Fenomenul implică un efort secretor suplimentar și prelungit din partea pancreasului, care cu timpul își diminuă rezervele sale funcționale. În fazele inițiale ale perturbării ho-

Scanned with OKEN Scanner

meostaziei glicemice, insulinemia atinge atât în timpul repausului alimentar cât și postprandial, valori mult mai mari decât la persoanele nediabetice. După o anumită perioadă, celulele beta-pancreatice își epuizează capacitatea secretorie, echilibrarea diabetului zaharat putându-se realiza numai prin dietă ± medicație orală. Uneori, după o anumită perioadă, degradarea marcată a potențialului insulinosecretor face ineficace tratamentul oral, recurgându-se la insulinoterapie. Se realizează astfel trecerea de la diabetul de tip II, la cel cu insulinodependență secundară.

Diabetul de tip II, are în general o evoluție blândă, datorită caracterului relativ al deficitului insulinosecretor. Sunt situații când descoperirea maladiei are loc cu ocazia manifestării unora din complicațiile sale. Spre exemplu, pe fondul macroangiopatiei diabetice, pot apărea infarctul de miocard, accidentele vasculare cerebrale, arteriopatia obliterantă a membrelor inferioare, hipertensiunea arterială fără ca pacientul să se știe suferind de diabet zaharat. Totodată, conservarea insulinosecreției relative este capabilă să blocheze lipoliza și cetogeneza, dar nu și creșterea glicemiei. Așa se explică posibilitatea instalării comei diabetice hiperosmolare și nu a celei cetoacidozice (specifică tipului I de diabet).

Indiferent de caracterul insulino- sau noninsulinodependent al diabetului, de-a lungul evoluției acestuia apar complicații cronice cu caracter mai mult sau mai puțin sever. Instalarea lor se realizează treptat și plurivisceral. Cu cât numărul afectărilor organice este mai mare, cu atât caracterul invalidant al bolii este mai evident.

Deosebit de dramatice sunt interesările viscerale care scurtează durata de viață a bolnavilor. Din acest punct de vedere, în cazul diabetului de tip I, posibilitatea decesului la copii, este de 10 ori mai mare decât la cei sănătoși (riscul este mai mare pentru sexul feminin decât pentru cel masculin). În grupa medie de vârstă, mortalitatea este de 5 ori mai mare, cauza principală constituind-o insuficiența renală. La cei de vârstă peste 25 de ani, decesul se produce de 20 de ori mai frecvent prin complicații circulatorii și renale. În cazul diabetului de tip I, în afara insuficienței renale terminale, fatale pot fi complicațiile infecțioase (urinare, pulmonare, stările septicemice etc.) sau metabolice acute (coma diabetică cetoacidozică, coma hipoglicemică, acidoza lactică). Supraviețuirea peste 30—40 de ani, observată la un număr limitat de pacienți este posibilă numai prin neasocierea complicațiilor cronice majore.

Pentru diabetul zaharat de tip II, un rol decisiv în estimarea speranței de viață îl deține apariția complicațiilor cardiovasculare, renale sau infecțioase. Specificăm că numai în cazul afectării vasculare, ateroscleroza se instalează cu aproximativ 10 ani mai devreme ca la restul populației. Aceasta poate atrage după sine consecințele de rigoare : risc crescut pentru infarct de miocard, angină pectorală, accidente vasculare cerebrale etc.

Datorită gravității lor, prevenirea instalării complicațiilor reprezintă obiectivul prioritar în îngrijirea diabeticilor. O dată apărute, evoluția lor poate fi doar parțial influențată, mai ales în cazul complicațiilor cronice, obligând la măsuri terapeutice energice.

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIE

Profilaxia diabetului zaharat implică găsirea modalităților prin care să se prevină apariția bolii (profilaxie primară), detecția precoce și instituirea promptă și eficace a tratamentului (profilaxia secundară) și reducerea sau evitarea instalării complicațiilor (profilaxia terțiară).

PROFILAXIA PRIMARĂ

DIABETUL ZAHARAT INSULINODEPENDENT

Prevenția instalării diabetului zaharat insulinodependent (tip I) este în prezent dificilă datorită lipsei unui marker prin care să se selecteze cu certitudine subiecții care vor face această maladie.

Prin prisma celor mai recente date se estimează că potențialul cel mai mare de a face diabet zaharat îl au persoanele la care se constată prezența anumitor markeri genetici, imunologici și metabolici. Persoanele la care se fac asemenea investigații se recrutează îndeosebi din rândul celor prezentate în tabelul 1.

TABELUL 1

Subiecți cu risc crescut de a face diabet zaharat insulinodependent

1. Gemeni monozigați ai unui diabetic tip I
2. Descendenți de gradul întâi ai diabeticilor de tip I
3. Indivizi tineri cu hiperglicemie tranzitorie fără antecedente familiale de diabet zaharat.
4. Subiecți cu poliendocrinopatii autoimune
5. Femei cu diabet gestațional și anticorpi antiinsulari prezenți

De asemenea, trebuie ținut seama că inițierea sau grăbirea instalării bolii este datorată interferării susceptibilității ereditare cu anumiți factori de mediu, de care subiecții presupuși trebuie feriți.

Predispoziția ereditară. Este unul dintre factorii responsabili de riscul ridicat al instalării diabetului zaharat. Ea poate exista în condițiile prezenței antecedentelor familiale, sau în absența acestora.

În ultimul caz se pare că un rol determinant revine factorilor de mediu. Ei pot în timp să modifice structurile genetice astfel încât, după un număr de generații supuse acțiunii diabetogene a factorilor de mediu, să apară modificări ale echipamentului ereditar care să faciliteze apariția diabetului zaharat. Fenomenul a fost observat experimental și are totodată un corespondent clinic uman. Prin aloxanizarea șobolanilor (aloxanul este un toxic beta-pancreatic) repetată timp de mai multe generații (7 generații pentru animalul diabetic încrucișat cu un

Scanned with OKEN Scanner

partener sănătos sau 5 generații pentru animalele bolnave neîncrucișate între ele) s-a obținut diabet spontan cu componentă ereditară la descendenții acestor cupluri. Pentru ființa umană, când diabetul apare în generații succesive, maladia se instalează la vârste din ce în ce mai tinere. Acest lucru, cunoscut ca fenomenul anticipației, demonstrează că, pe parcurs de generații, structurile genetice se deteriorează sub acțiunea factorilor de mediu diabetogeni. Procesul are și o semnificație prognostică, întrucât boala cu cât se instalează la vârste mai tinere cu atât este mai gravă.

Susceptibilitatea ereditară la diabet se apreciază prin studiul antigenelor sistemului de histocompatibilitate HLA. Prin analiza acestuia rezultă că la cei cu diabet zaharat insulinodependent se găsesc mult mai frecvent ca la populația generală anumite haplotipuri (A 1, B 8, DR 3; A 2, B 15, DR 4; A 19, B 18, DR 3) care conferă predilecție pentru această boală. Se pare că există însă și o protecție antidiabetogenă conferită de haplotipul A 3, B 7, DR 2.

Riscul pentru apariția bolii este de 2—3 ori mai mare pentru purtătorii antigenelor B 8, B 15 sau B 18 și de 3—5 ori mai ridicat pentru purtătorii antigenelor DR 3 și DR 4. Prin asocierea a doi sau mai mulți markeri diferiți, posibilitatea instalării bolii se amplifică de 20—30 ori. La rudele sănătoase ale diabeticilor insulinodependenți HLA identici (prin participarea ambelor haplotipuri) există un risc de a face boala în proporție de 15—20%. Cei haploidentici, prin participarea doar a unui singur haplotip se pot îmbolnăvi în proporție de 6—9%, iar cei haploneidentici, doar în proporție de 1%.

Întrucât metodele serologice de limfotoxicitate prin care se detectează antigenele HLA standard sunt foarte costisitoare și relevante doar pentru rudele de gradul întâi, în prezent se utilizează tot mai mult o metodă mai rapidă și relativ necostisitoare cu predictibilitate confirmată pentru diabetul zaharat tip I. Este vorba de detecția acidului aspartic din poziția 57 a lanțului beta al antigenului HLA-DQ.

Dacă aminoacidul este prezent, atunci există o relativă protecție împotriva apariției diabetului zaharat. Dacă el este însă înlocuit în această poziție cu un alt aminoacid (ex. alanina, valina, serina), se mărește în mod considerabil probabilitatea distrugerii betacelulare. Trebuie menționat că acest marker nu poate să explice singur predispoziția la boală la toți cei care-l posedă. Se pare că absența acidului aspartic în poziția 57 a lanțului beta al antigenului HLA-DQ asociată prezenței argininei în poziția 79 a lanțului alfa DQ ar conferi cea mai mare susceptibilitate genetică pentru diabet.

Prin prisma factorului genetic în afara detecției celor cu risc ereditar pentru boală, profilaxia primară a diabetului zaharat urmărește limitarea răspândirii tarelor genetice în rândul populației. În acest scop prof. dr. Pavel propunea căsătoria între diabetici și recurgerea la sfatul genetic.

Căsătoria între diabetici, a fost criticată de unii autori, întrucât ar crește riscul descendenților de a face mai frecvent această maladie. S-a constatat că ponderea diabeticilor născuți din părinți suferinzi de aceeași boală se ridică la 20—30%. Recomandarea formării cuplurilor între diabetici a plecat însă de la realitatea că numărul copiilor rezultați din

Scanned with OKEN Scanner

asemenea căsătorii este de regulă mic, întrucât părinții, fiind ei înșiși bolnavi și cunoscând riscul descendenților de a se îmbolnăvi, își aplică din proprie inițiativă măsuri pentru reducerea procreației. Dacă din aceste familii se nasc totuși copii, ei sunt, de regulă, puțini numeric. Astfel se favorizează scăderea endemică a tarelor diabetogene, chiar dacă penetrația maladiei este mai intensă în rândul descendenților. Pe de altă parte, grija părinților pentru ca, copiii lor să nu se îmbolnăvească de diabet, îi feresc cel puțin în parte de acțiunea diabetogenă a anumitor factori ca: traumele psihice, consumul exagerat de dulciuri, virozele etc. De asemenea, impresionarea copiilor în condițiile restrictive privind dieta părinților, normele de viață ale acestora și mai ales complicațiile bolii îi determină uneori să renunțe la procreație, cunoscând posibilitatea perpetuării bolii. Restricția fermă de a nu avea copii trebuie aplicată numai celor la care debutul diabetului zaharat a fost juvenil.

Trebuie menționat că formarea unui cuplu între doi diabetici presupune și numeroase avantaje pentru aceștia: respectarea mai fermă a dietei, a programului de activitate fizică, urmărirea mai frecventă și într-un mod exigent a controlului metabolic, dată fiind conștientizarea riscurilor care pot decurge din nesupravegherea adecvată a evoluției diabetului etc. De aceea pacienții trebuie să privească recomandarea căsătoriei între ei nu ca o frustrare de la libertatea socială, ci ca o modalitate prin care să-și faciliteze programul lor de viață. Studii recente vin în susținerea argumentației căsătoriei între diabetici întrucât s-a observat că partenerul sănătos face mult mai frecvent această boală (0,5—2,75%) decât în cazul mariajului cu o persoană nediabetică. Se pare că în explicarea acestui fenomen sunt încriminați anumiți virusi diabetogeni persistenți la bolnav (în absența semnelor de infestare virală) care se transmit organismului sănătos prin contacte intime între cei doi parteneri. Pe de altă parte, căsătoria dintre un diabetic și o persoană aparent sănătoasă dar purtătoare de gene diabetogene, este cu atât mai periculoasă cu cât prin ignorarea tarei ereditare (latentă de regulă la vârsta fertilității) sau neștiință, poate încuraja familia la o descendență numeroasă din care s-ar putea recruta mai mulți diabetici.

Sfatul genetic reprezintă o modalitate concretă prin care se urmărește reducerea penetranței tarei ereditare la nivel populațional. Întocmirea corectă a arborelui genealogic a celor două familii care se unesc prin cuplul respectiv, menționându-se atât toate cazurile de diabet cunoscute cât și asocierea factorilor de risc diabetogeni ca disfuncțiile endocrine (hipercorticism, hipertiroidie etc.), obezitatea, abuzurile alimentare etc., permite formarea unei imagini de ansamblu asupra posibilității recrudescenței tulburărilor metabolismului glucidic. Numărul mare de diabetici la una sau la ambele părți ale cuplului (mai ales rudele de gradul I) și penetranța foarte mare a bolii în generații succesive multiple indică necesitatea restricției procreării. Acest lucru se face ținând seama de posibilitatea apariției crescute a bolii la descendenți (tabelele 2 și 3).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

Riscul copiilor proveniți din diabetici de a face diabet zaharat tip I

— Un părinte diabetic	— 6% dacă provine din tată bolnav — 1% dacă provine din mamă bolnavă
— Ambii părinți diabetici	— 30%

TABELUL 3

Riscul descendenților direcți din diabetici de a face diabet zaharat tip I

— Frecvența totală	— 10%	
— HLA identic cu bolnavul	— 16%	după 25 de ani
— HLA haplo identic	— 9%	după 25 de ani
— HLA non-identic	— 1%	după 25 de ani
Anticorpi anticelule insulare		
— prezenți	— 42%	
— absenți	— 1%	

Markeri imunologici. În predicția diabetului zaharat insulinodependent sunt implicați mai mulți markeri imunologici. Dintre aceștia, cei mai importanți sunt reprezentați de anticorpii antiinsulari, anticorpii antiinsulinici și prezența limfocitelor T activate împotriva celulelor beta pancreatice.

Anticorpii antiinsulari se întâlnesc în procent de 60—70% înainte de instalarea manifestărilor clinice ale bolii. Ei pot precede cu câțiva ani momentul declanșării maladiei, motiv care i-a determinat pe mulți autori să le susțină rolul în detecția preclinică (alături de grupele de susceptibilitate HLA), în depistarea precoce a celor cu potențial de alterare a metabolismului glucidic. Rolul lor agresiv beta-citolitic devine evident când depășesc titrul de 40 unități JDF. Menționăm că imunitatea îndreptată împotriva celulelor insulare se exprimă fie prin existența anticorpilor anticitoplasmatici, prezenți la aproximativ jumătate din cazuri, fie a celor antimembranari, la cealaltă jumătate din cazuri și mult mai rar prin coexistența ambelor tipuri.

Semnificația acestor anticorpi este diferită, întrucât cei îndreptați anticitoplasmatic par a nu fi implicați în inițierea distrucției beta-celulare ci doar asociată proceselor lezionale declanșate de alte cauze. Anticorpii antimembranari sunt cei care lezează până la citoliză celulele insulare.

Anticorpii antiinsulinici se întâlnesc în procent de 40—50% în perioada preclinică a diabetului zaharat. Asocierea lor cu anticorpii antiinsulari, cu susceptibilitatea genetică și markeri metabolici măresc riscul instalării maladiei. Concentrația lor serică variază invers proporțional cu vârsta, fiind rareori detectată la adulți. Ei capătă o semnificație predictivă atunci când titrul atins depășește 150 nU/ml.

Scanned with OKEN Scanner

Markerii imuni celulari în pofida entuziasmului inițial s-au dovedit a fi rar întâlniți și cu scăzută predictibilitate pentru boală. Astfel prezența limfocitelor T activate și scăderea raportului limfocitar CD 4/ CD 8 au fost găsite la puțini subiecți cu susceptibilitate de a evolua spre diabet zaharat. Aceste modificări par a fi prezente numai în asocierea cu anticorpii antiinsulari. Studii recente sugerează că anumite citokine pot fi importante în procesul de citotoxicitate beta celulară și de expansiune a clonelor limfocitelor autoreactive. Ele pot fi detectate prin metode radioimune în infiltratele limfocitare pancreatice activate.

Markerii metabolici. Sunt reprezentați îndeosebi de alterarea fazei inițiale a secreției insulinice. Asocierea acestui fenomen cu detecția anticorpilor antiinsulari și antiinsulinici este considerată în prezent a conferi cea mai înaltă susceptibilitate de evoluție spre diabet zaharat tip I (90% din acești subiecți prezintă riscul de a face maladia în următorii 3 ani).

Imunoterapia. La persoanele cu susceptibilitate crescută pentru diabet zaharat insulinodependent (rude de gradul întâi a diabeticilor insulinodependenți ce prezintă doar markeri imunologici ; într-o fază mai avansată, asocierea markerilor imunologici scăderii fazei inițiale a secreției insulinice) se fac încercări de a elimina, sau cel puțin de a diminua procesele imunochimice implicate în distrugerea potențialului insulinic al organismului. Rezultatele obținute nu au ajuns încă a oferi soluții optime pentru stoparea sau încetinirea progresivă a fazei preclinice a bolii. Din gama largă de produse încercate, o serie dintre acestea, deși au prezentat în parte unele rezultate încurajatoare cel puțin experimental, nu s-au dovedit a fi eficiente în terapia umană. Studii multicentrice recente s-au concentrat asupra analizei unei game limitate de medicamente a căror rezultate deschid noi căi speranței terapeutice. Dintre acestea menționăm insulina, nicotinamida și azatioprina. Ciclosporina, deși se dovedește a fi un imunosupresor eficient, din cauza efectelor sale secundare (nefrotoxicitate, infecții) nu poate fi administrată ca medicament de rutină.

Insulina se prescrie în doze mici și se administrează subcutanat. Unele studii recomandă dimineața amestecul de insulină umană cu acțiune scurtă în combinație cu cea lentă, iar seara la culcare insulină umană lentă. Pacienților supuși acestei terapii nu li se impun schimbări majore ale stilului de viață, alimentație și activitate. Dacă apar episoade hipoglicemice, dozele de insulină se descresc preferându-se păstrarea modului de viață cotidian, neintervenindu-se asupra acestuia. Se pare că administrarea insulinei în perioada preclinică reduce posibilitatea expresiei antigenice betacelulare asociată cu secreția de insulină endogenă, întrucât celulele beta-pancreatice sunt mai susceptibile la atacul imun în perioada de activitate decât în repaus. Prin această măsură terapeutică se estimează ca diabetul să se instaleze din punct de vedere clinic cu cel puțin 3 ani mai târziu.

Nicotinamida se utilizează datorită proprietăților sale antioxidante. Ea protejează celulele beta pancreatice atât de agresiunea indusă de radicalii liberi de oxigen cât și de alți produși cu efecte citotoxice. De asemenea, mărește conținutul betacelular în NAD. Pe lângă efectul citoprotector nicotinamida activează sinteza insulinică. Se administrează în doze de 2,5 mg/kg corp/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Azatioprina (substanță imunosupresivă) a fost folosită doar în puține studii în profilaxia diabetului de tip I. Acțiunea ei se datorează efectelor antiproliferative cu consecințe asupra prevenirii inducerii răspunsurilor imune umorale și celulare. Atât datorită insuficientei cercetări a acestui produs în prevenirea diabetului insulinodependent cât și efectelor sale secundare, sunt necesare studii suplimentare pentru a se putea evalua potențialul său benefic.

Factorii de mediu. Influența factorilor de mediu în declanșarea diabetului zaharat insulinodependent este evidentă cel puțin într-un anumit număr de cazuri. Dintre aceștia, un rol aparte îl dețin virozele, unele substanțe chimice și traumatismele psihice. Protecția față de factorii de mediu trebuie conferită îndeosebi persoanelor cu risc crescut de a face diabet zaharat.

Infecțiile virale pot produce citoliza betapancreatică fie prin acțiune directă, fie prin antigenizarea acestor celule și inițierea de mecanisme imunologice cu rol citolitic. Uneori agresiunea virală poate avea un caracter subclinic neremarcat de pacienți. Detectarea anticorpilor antivirali specifici susține însă diagnosticul. Dintre virusurile implicate în instalarea diabetului zaharat insulinodependent cele mai frecvente sunt virusul urlian, rubeolic, coxsackie, encefalomiocardic, gripal, al hepatitei epidemice, citomegalic și mononucleozei infecțioase.

Virusul urlian responsabil de apariția oreionului este cel mai vechi virus observat a fi corelat cu apariția diabetului zaharat tip I. Tropismul său pentru glandele parotide, asemănătoare ca structură cu pancreasul, justifică în parte agresiunea îndreptată împotriva insulelor Langerhans. Coincidența diabetului nou descoperit cu sezonul în care apare oreionul, instalarea tulburărilor metabolismului glucidic la scurt timp după viroză, apariția de cazuri multiple de diabet în familiile atinse de oreion sunt numai câteva aspecte care susțin intervenția urliană în declanșarea diabetului. Prevenirea agresiunii îndreptată împotriva subiecților sănătoși se face prin izolarea celor cu oreion la domiciliu pe toată durata bolii, intrarea în colectivitate fiind permisă după cel puțin 14 zile de la debut. Profilaxia specifică cu imunoglobuline este ineficace. De mai mulți ani s-a reușit vaccinarea cu virus viu atenuat, perfect tolerat la orice vârstă, care poate fi asociat altor vaccinuri antivirale, și care dă imunitate durabilă în peste 95% din cazuri. Se speră ca prin aceste metode să se reducă incidența oreionului și a complicațiilor sale (meningită, otită, pancreatită) dar mai ales posibilitatea apariției unui număr suplimentar de cazuri de diabet zaharat. Trebuie menționat că administrarea dietei bogate în hidrați de carbon atât în perioada de stare cât și în convalescența oreionului, poate grăbi instalarea tulburărilor metabolismului glucidic prin suprasolicitarea funcției insulinosecretorii a celulelor betapancreatice aflate deja sub agresiune virală.

Rubeola produce perturbări ale metabolismului glucidic de diverse grade în aproape 20% din cazuri. Se susține că acest virus persistă multă vreme în țesutul pancreatic unde poate produce leziuni în mod incontestabil. Prevenirea infestării se realizează prin evitarea contactelor infectante. Dacă totuși acestea s-au produs, se pot administra precoce imunoglobuline umane specifice antirubeolă în doze de 0,2—0,5 ml/kg corp. Profilaxia se realizează și prin vaccinare antirubeolică

Scanned with OKEN Scanner

cu virus viu atenuat. Se obține în 95% din cazuri o creștere a titrului anticorpilor la valori mai mici decât după infecția naturală, ce persistă câțiva ani.

Virusurile gripale sunt adesea implicate în inițierea proceselor imunologice angrenate în declanșarea diabetului zaharat de tip I. Prevenirea infectării se realizează atât prin evitarea contactelor cu persoanele bolnave cât și prin vaccinarea antigripală. Protecția oferită este doar parțială, întrucât antigenicitatea tulpinilor virale se schimbă de la o epidemie la alta iar durata imunizării este de scurtă durată (câteva luni). În prezent se folosesc vaccinuri polivalente care cuprind majoritatea variantelor circulante ale tulpinilor cel mai des implicate în declanșarea bolii. Neputându-se realiza în timp util vaccinarea întregii populații, imunizarea trebuie aplicată preferențial grupelor profesionale cele mai expuse prin profesia lor (ex. personalul medico-sanitar) sau persoanelor cu rezistență scăzută a organismului, celor cu susceptibilitate ridicată de a face diabet zaharat.

Virusurile hepatitei epidemice sunt antrenate de asemenea în lezarea celulelor Langerhans. Profilaxia acestei infecții întâmpină numeroase dificultăți datorită complexității epidemiologice a bolii și existenței unui imens rezervor uman de virus (numai pentru virusul B sunt în lume aproximativ 200 milioane de persoane purtătoare sănătoase). Recent s-a introdus vaccinarea pe scară largă împotriva virusurilor A și B. Forma non A-non B, nu beneficiază încă de vaccinare. În afara acestor măsuri, prevenirea îmbolnăvirii persoanelor sănătoase se realizează prin izolarea surselor de infecție (pacienții cu hepatită virală), educarea purtătorilor sănătoși privind conduita igienică, sterilizarea obiectelor contaminate de bolnav cu alcool iodat 5%, cloramină sol. 2%, formolizarea camerelor, fierberea vaselor, autoclavarea seringilor și instrumentarului sanitar. În cazul în care contaminarea s-a realizat, iar bolnavul este nevaccinat, se administrează cât mai repede imunoglobuline standard pentru virusul hepatitei A (0,1—0,3 ml/kg corp) sau specifice anti-HBS, pentru virusul hepatiei B.

Virusurile Coxsackie de tip B și mai ales de tip B 4 s-au dovedit a fi deosebit de diabetogene. Virusurile din această grupă izolate din pancreasul unui tânăr decedat prin comă diabetică și trecute la șoarecii Sjz, au provocat leziuni insulare severe urmate de instalarea diabetului zaharat. Se încearcă găsirea unor modalități eficiente de vaccinare.

Folosirea măsurilor de protecție enunțate împotriva agresiunii virale cu potențial diabetogen la subiecții cu susceptibilitate crescută pentru diabet zaharat poate reduce cel puțin în parte incidența îmbolnăvirilor sau amâna declanșarea diabetului zaharat. În ultimul timp se caută obținerea unui polivaccin care să asigure protecția antivirală împotriva majorității agenților infecțioși implicați în inițierea citolizei beta-pancreatice.

Toxicele beta-pancreatice sunt rar întâlnite în instalarea diabetului zaharat insulinodependent. Aloxanul și streptozocinul sunt recunoscute pentru capacitatea lor destructivă asupra celulelor insulinosecretorii, motiv pentru care sunt utilizate în producerea diabetului zaharat experimental. Efecte similare dar de intensitate mai mică apar în cursul

contactului cu pirininil (deratizant). De asemenea, folosirea Pentamidinei în terapia leishmaniozei, tripanosomiazei și pneumopatiei cu *Pneumocystis carinii* alterează sever structura insulelor Langerhans, lucru observat și prin intoxicația cu Rodenticid. Sezonier se constată — prin consumul de nitrosamid (conținut în carnea afumată de berbec folosită de Anul Nou în Irlanda) o creștere a incidenței diabetului zaharat de tip I. În afara efectelor citotoxice directe este posibil ca la persoanele cu susceptibilitate pentru diabet zaharat, substanțele amintite să inițieze reacții de agresiune imunologică îndreptate împotriva celulelor beta-pancreatice.

Evitarea contactului cu toxicele amintite poate limita numărul cazurilor noi de diabet zaharat de tip I.

Traumatismele psihice joacă un rol important în instalarea manifestărilor clinice ale diabetului zaharat. Sunt implicate stările de tensiune nervoasă cronică sau stress-urile izolate și de intensitate mare. Ele produc descărcarea de catecolamine, glucagon și hormoni glucocorticoizi, a căror acțiune este antagonică insulinei. Se consideră că în diabetul zaharat de tip I este puțin probabil ca hormonii de contrareglare să ducă la epuizarea de „novo" a celulelor beta-pancreatice ci și mai ales să evidențieze un diabet zaharat infraclinic. Totuși unii autori au emis ipoteza că în stările de stress prin creșterea secreției de glucocorticoizi se deprimă anticorpogeneza și implicit apărarea antiinfecțioasă. Dacă în aceste condiții organismul este surprins de un agresor infecțios pancreatrop pot apărea leziuni beta-celulare. În prezența unui teren particular, ele pot deveni non-self și declanșa reacții de auto-agresiune. Dat fiind rolul traumatismelor psihice în apariția diabetului zaharat se recomandă persoanelor cu risc crescut pentru această maladie să evite stările de încordare psihică, conflictele majore și să-și impună singure, sau cu ajutorul celor din jur (recurgând uneori chiar la psihoterapie) eliminarea pe cât posibil a fricii, anxietății etc. din sfera stărilor sufletești sau cel puțin să răspundă mai puțin emoțional acestora.

Alimentația sugarului se pare că joacă un rol interesant în profilaxia primară a diabetului zaharat insulinodependent. Dacă se înlocuiește prea timpuriu hrănirea cu lapte matern prin lapte de vacă se constată un risc mai mare de a face ulterior această maladie de metabolism. Explicația ar consta în asemănarea structurală dintre proteinele laptelui de vacă și unele proteine de la suprafața celulelor insulare. Prezența unui sistem imunitar încă imatur în primele luni de viață poate produce anticorpi față de proteinele laptelui de vacă care pot ataca însă prin asemănarea structurală și celulele beta-pancreatice. Dacă la acestea se adaugă un risc ereditar crescut asociat și altor factori diabetogeni, posibilitatea de apariție a bolii este foarte mare. Unii autori neagă rolul alimentației cu lapte de vacă în etiopatogenia diabetului zaharat tip I.

DIABETUL ZAHARAT INSULINOINDEPENDENT

Profilaxia primară a diabetului zaharat insulinoindependent ridică nu mai puține probleme comparativ cu forma insulinodependentă. Sunt implicați atât factorii genetici cât și cei de mediu. În general se estimează că persoanele cu riscul cel mai cresout pentru a face această formă de diabet sunt cele redate în tabelul 4.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 4

Subiecți cu risc crescut pentru diabet zaharat insulinoindependent

1. Rudele de gradul I din familii cu diabet zaharat de maturitate (părinți, frați, surori, copii)
2. Femeile care au născut copii cu greutate la naștere de peste 4 kg
3. Femeile cu diabet gestațional sau glicozurie gravidică
4. Obezii
5. Diabetul renal
6. Subiecții cu scăderea anterioară a toleranței la glucoză
7. Descendenții din bolnavi cu ateroscleroză severă
8. Nutriția inadecvată
9. Inactivitatea fizică
10. Stările de încordare nervoasă
11. Consumatorii anumitor medicamente
12. Unele boli endocrine
13. Sarcina
14. Multiparitatea

Ereditatea. Susceptibilitatea genetică pentru diabetul zaharat de maturitate (insulinoindependent sau de tip II) este dovedită de numărul mare de diabetici recrutați din familiile prezentând această formă de boală. Se apreciază că în condițiile în care unul din părinți are diabet zaharat, riscul copiilor de a face diabet zaharat de maturitate este de 15%. Procentul se ridică la 75% când ambii părinți sunt diabetici. La gemenii monozigoți se ajunge până la 90%. În cazul formei Mody, riscul îmbolnăvirii copiilor rezultați dintr-un părinte bolnav este de 50%, iar din ambii părinți diabetici, de 100%. Întrucât asupra factorului genetic nu se poate interveni, viitoarele cupluri de tineri căsătoriți trebuie să fie la curent asupra posibilității mai crescute față de restul populației de a avea progenituri la care să se instaleze diabetul zaharat.

O mențiune aparte trebuie făcută asupra descendenților proveniți din persoane cu ateroscleroză avansată în a cărei etiologie nu de puține ori este implicat și diabetul zaharat nedecelat clinic. Antecedentele familiale de ateroscleroză pronunțată indică precauție pentru descendenți în evitarea oricăror factori de mediu diabetogeni (traumatismele psihice, obezitatea, alimentația nerațională etc.).

Obezitatea. Se estimează că aproximativ 80% din diabeticii insulinoindependenți sunt obezi la depistarea bolii. Incidența diabetului de tip II crește exponențial cu gradul obezității. Dacă se adaugă și predispoziția genetică atunci riscul îmbolnăvirii se mărește considerabil. Astfel, copiii obezi proveniți din părinți diabetici sunt mai susceptibili a face diabet decât persoanele obeze fără părinți diabetici. Se pare că obezitatea androidă (depunerea excesivă de grăsime predominant în regiunea superioară a corpului) duce mult mai frecvent la diabet de maturitate decât cea ginoidă (depunerea de grăsime în regiunea inferioară a corpului) datorită existenței unei insulinorezistențe mai pronunțate. Prezența insulinorezistenței creată de excesul adipos explică suprasolicitarea secretorie a celulelor beta-pancreatice, care în timp se epuizează din punct de vedere funcțional și duc la instalarea diabetului

Scanned with OKEN Scanner

zaharat. Cunoscând riscul diabetogen al obezității, se impune în scop profilactic prevenirea creșterii în greutate, iar atunci când aceasta s-a produs, recurgerea la o gamă largă de procedee pentru slăbire (dietă hipocalorică, modificarea comportamentului alimentar, psihoterapie, practicarea de mișcare fizică, medicație, cură balneară etc.).

Inactivitatea fizică. Menținerea unui grad constant de activitate fizică susținută permite creșterea captării periferice a glucozei și implicit prevenirea alterării toleranței la glucoză. Numeroase studii epidemiologice au demonstrat că instalarea diabetului zaharat insulinoindependent este invers proporțională cu gradul de efort fizic depus. Deși inactivitatea fizică este un factor de risc de sine stătător, ea se asociază adesea excesului ponderal, mărind astfel posibilitatea instalării diabetului zaharat. Se pare că predispoziția pentru boală o au mai ales subiecții cu antecedente familiale de diabet zaharat și care sunt inactivi din punct de vedere fizic. Din aceste considerente în profilaxia primară a diabetului de maturitate un rol important îl joacă practicarea consecventă și susținută a mișcării fizice.

Tensiunea psihică. Alături de obezitate, stările de încordare psihică de intensitate mare reprezintă factori de risc cu o pondere importantă în instalarea diabetului de maturitate.

Persoanele cu un temperament nervos fac mult mai des diabet zaharat decât cele echilibrate psihic.

Sunt unele studii care susțin că emoțiile puternice produse de evenimente neașteptate sunt mai adânc implicate în instalarea tulburărilor de glicoreglare decât tensiunile nervoase cronice. Așa se explică numărul mare de diabetici înregistrați după agresiuni psihice extreme : calamități naturale (cutremure, inundații), decese în familie etc. În asemenea cazuri este însă exclusă existența unei susceptibilități pentru boală.

Rolul diabetogen al tensiunii nervoase este datorat descărcării de catecolamine, glucocorticoizi și glucagon care prin acțiunea lor hiperglicemiantă epuizează capacitatea insulinosecretorie a celulelor beta-pancreatice. Ținând cont de cele prezentate, evitarea stărilor conflictuale, a încordărilor psihice prelungite etc., reprezintă o modalitate profilactică eficientă împotriva declanșării unui număr de cazuri de diabet zaharat.

Nutriția inadecvată. Aportul excesiv de lipide saturate crește rezistența periferică la insulină. Dacă alimentația zilnică asigură în mod constant o abundență de grăsimi saturate, cu timpul este posibil epuizarea secretorie a celulelor beta-pancreatice. O ameliorare a secreției insulinice o au însă grăsimile polinesaturate. De aceea, prin reducerea din alimentație a lipidelor saturate și creșterea celor nesaturate se diminuă riscul instalării diabetului de maturitate.

Medicamente diabetogene. Unele produse farmaceutice diminuă producția de insulină și/sau se opun acțiunii acesteia. Cunoașterea lor este necesară pentru a fi evitate de către cei cu susceptibilitate crescută pentru diabet sau cel mult administrate în cure scurte și discontinue. Dintre ele menționăm cortizonul, estrogenii sintetici, diazoxidul, L-asparaginoza, diureticele tiazidice, litiul, beta-mimeticele, fenilhidantoina, cimetidina, indometacinul, clonidina, azatioprina.

Boli endocrine. O parte din maladiile endocrine (feocromocitomul, acromegalia, sindromul Cushing, hipertiroidia, prolactinoamele, glucagonoamele) pot interveni în declanșarea diabetului zaharat de maturi-

Scanned with OKEN Scanner

tate, prin eliberarea de hormoni care se opun secreției de insulină și exercitării efectelor sale periferice. Terapia energică a acestor maladii endocrine, previne instalarea tulburărilor severe de glicoreglare.

PROFILAXIA SECUNDARĂ

DIABETUL ZAHARAT INSULINODEPENDENT

Profilaxia secundară a diabetului insulinodependent a ocupat în ultimii ani și continuă să dețină o pondere importantă în ansamblul măsurilor îndreptate împotriva acestei boli de metabolism. Prevenția secundară urmărește detecția cât mai precoce a maladiei și instituirea promptă și eficace a tratamentului. Depistarea cât mai apropiată de debutul clinic al maladiei întâmpină, nu de puține ori greutăți, întrucât numărul diabeticilor nou detectați depășește cu mult, chiar în condițiile urmăririi celor cu susceptibilitate genetică crescută estimările preconizate. Pe de altă parte perioada prodromală este relativ scurtă (în medie 3 săptămâni), fiind cu atât mai mică cu cât vârsta pacientului este mai tânără. Din aceste considerente, ori de câte ori apar manifestări mai mult sau mai puțin caracteristice diabetului zaharat, determinarea glicemiei se impune cu necesitate. De asemenea, atenționarea populației asupra simptomatologiei bolii poate spori adresabilitatea spre centrele medicale și implicit detecția mai rapidă a maladiei.

Depistarea diabetului zaharat insulinodependent impune instituirea dietei adecvate (vezi regimul alimentar), terapiei medicamentoase, activităților fizice coroborate cu celelalte măsuri terapeutice (vezi efortul fizic) și educației pacientului asupra modalităților de adaptare la diversele situații clinice.

Terapia medicamentoasă joacă, alături de dietă, un rol esențial în buna echilibrare metabolică a diabetului. Dacă până în ultimul deceniu, medicația era reprezentată numai de insulină, ținând cont de patogenia imună a bolii, s-a încercat găsirea unor mijloace terapeutice prin care să se mențină sau să se îmbunătățească activitatea secretorie a celulelor beta-pancreatice reziduale (tabelul 5).

TABELUL 5

Modalități terapeutice potențial folosibile în fazele precoce ale diabetului zaharat insulinodependent

Insulina	Nicotinamida
Glucocorticoizii	Antimetaboliți (Azatioprina, Ciclosporina-A)
Interferonul	Serul antilimfocitar
Plasmafereza	Iradierea totală a sistemului limfatic
Hormonii timici	Antilimfokine
Globulina antitimocit	Factori supresori
Gammaglobulina (pe cale i.v.)	Imunoregulatoare (Levamisol, Dapsone)

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea acestei medicații își justifică aplicabilitatea numai în fazele precoce ale depistării diabetului zaharat, întrucât în fazele tardive se epuizează rezervele betacelulare. Se urmărește astfel obținerea și conservarea fazei de remisie pentru o perioadă de timp cât mai lungă.

Menționăm că exceptând insulinoterapia, celelalte mijloace de tratament nu au fost introduse pe scară largă, utilizarea lor având un caracter experimental sau limitat la grupuri restrânse de subiecți, urmând ca studii ulterioare să definitiveze potențialul lor benefic.

Insulinoterapia reprezintă medicația de electie a diabetului zaharat insulinodependent. Aplicată în doze corespunzătoare încă de la debutul manifestărilor clinice ale bolii, ea reușește nu numai să echilibreze metabolic bolnavul, dar să și inducă uneori faza de remisie (parțială, recurgându-se doar la doze mici de insulină sau totală, fără insulină). Studii recente indică frecvența mult mai mare a remisiilor în cazul în care se asociază insulina cu medicamente sau proceduri imunomodulatorii sau imunosupresive.

Plasmafereza este una dintre primele proceduri imunomodulatorii a cărei acțiune se bazează pe depleția plasmei pacientului de autoanticorpi și de complexe antigen-anticorp, iar pe de altă parte pe adaosul din plasma donatorului de anumite componente ca anticorpii antiidiotipici ce lipsesc la diabetic. După unele cercetări, asocierea cu Azatioprină, Prednisolon și globuline anti-limfocitare poate crea o perioadă de remisie cuprinsă între 6 și 12 luni.

Levamisolul este un derivat sintetic de tetramisol și unul dintre primii imunostimulanți chimici. În funcție de doză și timpul de administrare poate fi imunostimulant sau imunosupresiv. Până în prezent experiența obținută prin folosirea sa în diabetul zaharat insulinodependent nou descoperit este extrem de redusă și fără rezultate pozitive.

Timostimulina este o fracțiune derivată din țesutul timic cu rol în modelarea răspunsului la autoagresiune imună. La om s-a folosit doar fracțiunea 1, fie singură fie în asociere cu Azatioprina. Rezultatele terapeutice au arătat un oarecare rol în inducerea și menținerea remisiei.

Teofilina acționează îndeosebi asupra celulelor T supresoare, putându-le îmbunătăți funcția. Folosirea sa în diabetul zaharat nu a fost însoțită de rezultate încurajatoare, obținându-se doar o remisie parțială și temporară (mai puțin de 0,2 U insulină/kg/zi) la un număr limitat de pacienți.

Interferonul este o glicoproteină naturală și cu spectru antiviral. S-a încercat utilizarea sa în diabetul insulinodependent fără însă a se obține vreun efect benefic asupra controlului metabolic. Se așteaptă ca rezultatele terapeutice să fie mai încurajatoare la diabeticii a căror boală a fost produsă de o viroză confirmată decât la cazurile neselectate.

Gamaglobulina administrată intravenos ar reprezenta o altă posibilitate imunomodulatorie. Mecanismul de acțiune îl reprezintă posibilitatea de a lega prin anticorpii antiidiotipici, autoanticorpii îndreptați împotriva celulelor beta-insulare. Sunt în curs de efectuare mai multe studii prin care se încearcă să se clarifice dacă gamaglobulina i.v. este benefică în tratamentul fazelor precoce ale diabetului zaharat manifestat clinic.

Nicotinamida a fost întrebuințată datorită potențialului său betacitoprotector față de radicalii liberi de oxigen, creșterii conținutului acestor

Scanned with OKEN Scanner

celule în NAD și favorizării sintezei de insulină. Remisia a fost obținută după 6—12 luni de tratament atât în cazul folosirii dozelor mari (3 g/zi) cât și în cazul dozelor mici (200 mg/zi).

Ciamexonul este o substanță farmacoterapică ce acționează asupra limfocitelor B reducându-le producția de anticorpi și proliferarea celulară. Ea inhibă de asemenea citotoxicitatea celulară dependentă de anticorpi. Studiile făcute până în prezent sunt contradictorii, unele afirmând instalarea remisiei la aproximativ 17% din subiecți, altele negându-i eficiența terapeutică. Sunt necesare în continuare evaluări pe loturi mari de bolnavi pentru a se putea aprecia efectul său benefic.

Globulina anti-timocit produce *in vivo* distrucția celulelor T mature și a precursorilor acestora. Studiile clinice indică într-un număr redus de cazuri obținerea remisiei complete.

Azatioprina este un antimetabolit cu efecte antiproliferative cu rezultate bune în prevenirea inducției răspunsurilor imune primare atât umorale cât și celulare. Ea are un efect mai crescut asupra producției de autoanticorpi față de cea de alți anticorpi. Cele mai bune rezultate s-au obținut prin asocierea azatioprinei cu corticoterapia când s-a ajuns, la un număr limitat de bolnavi (din totalul celor tratați), la remisie completă.

Ciclosporina A este un metabolit fungic cu efect imunosupresor afectând atât imunitatea umorală cât și pe cea celulară (influența asupra acesteia din urmă este mai puternică).

Prin prisma rezultatelor obținute din folosirea ei în numeroase studii clinice, s-a constatat că remisia totală a fost obținută în 20—50% din cazuri după 12 luni de tratament. Cele mai bune răspunsuri terapeutice s-au observat când ciclosporina a fost introdusă chiar de la începutul instalării primelor manifestări clinice ale diabetului zaharat. Eficacitatea ciclosporinei este minimă când se administrează după două săptămâni de la debutul clinic al diabetului.

Rezultatele obținute au încă un caracter experimental iar intervenția terapeutică n-ar trebui folosită în afara loturilor de bolnavi aflați sub strict control medical. Acest lucru este condiționat și de faptul că ciclosporina se face responsabilă și de unele efecte secundare (nefrotoxicitate, inducția limfoamelor, infecții etc.).

DIABETUL ZAHARAT INSULINOINDEPENDENT

Depistarea precoce a diabetului zaharat de maturitate se face îndeosebi la persoanele cu risc crescut prezentate în tabelul 4. O atenție deosebită trebuie acordată persoanelor obeze, sedentare și hrănite nerațional. După decelarea diabetului se trece la instituirea cât mai rapidă a terapiei adecvate.

Reducerea ponderală la obezi produce o ameliorare spectaculoasă a toleranței la glucide, ajungându-se nu de puține ori la suprimarea medicației orale pentru o perioadă de timp destul de lungă. Prin scăderea conținutului în grăsimi a adipocitelor are loc o pătrundere mai ușoară a glucozei în celule și implicit scăderea concentrației sale sanguine. Chiar dacă nu se constată o diminuare prea semnificativă a reducerii în greutate, asocierea efortului fizic aplicat sistematic și la o intensitate moderată poate ameliora semnificativ toleranța la glucoză.

Scanned with OKEN Scanner

Dieta hipocalorică și practicarea mișcării fizice reprezintă două modalități eficiente prin care se reduce pe de o parte excesul ponderal, iar pe de altă parte se reduc valorile glicemice din diabetul zaharat de maturitate.

Din alimentație trebuie restrânse grăsimile saturate (cresc insulinorezistența periferică) și glucidele (au rol lipoformator), mărindu-se în schimb aportul de fibre alimentare (măresc gradul de saturație prin umplerea stomacului, încetinesc absorbția glucidelor, împiedicând instalarea „picurilor" hiperglicemice, scad proporția de lipide consumate). În ceea ce privește medicația antidiabetică orală ea este prezentată în capitolul consacrat acestei probleme. Reținem aspectul că instituirea ei se face în condițiile în care valorile glicemice nu sunt prea ridicate, numai după o prealabilă tatonare a răspunsului glicemic la dieta hipoglucidică, evitându-se astfel excesele farmacoterapeutice.

PROFILAXIA TERȚIARĂ (PROFILAXIA COMPLICAȚIILOR)

Prevenirea instalării complicațiilor sau reducerea frecvenței acestora se obține numai prin depistarea precoce a cazurilor, tratamentul cât mai corect a acestora și evitarea unor factori de risc de natură să grăbească instalarea și să agraveze evoluția unor complicații care sunt frecvente la diabetul de lungă durată. Profilaxia complicațiilor implică atât sfera celor acute cât și a celor cronice.

PROFILAXIA COMPLICAȚIILOR ACUTE

Terapia preventivă se referă la acidocetoza diabetică, coma diabetică hiperosmolară (fără cetoacidoză), acidoza lactică și hipoglicemii.

Acidocetoza diabetică poate fi prevenită prin evitarea întreruperii (voluntare sau involuntare), tratamentului cu insulină sau sulfamide hipoglicemiante, prin evitarea scăderii prea mari a dozelor de insulină, prin evitarea nerespectării dietei hipoglucidice, a stărilor de încordare psihică puternică și prelungită, a infecțiilor acute și a traumelor fizice.

Coma diabetică hiperosmolară poate fi evitată dacă se asigură hidratarea corectă a bolnavului, proporțional cu pierderile lichidiene și dacă se înlătură factorii hiperglicemianți.

Hidratarea trebuie crescută ori de câte ori apare scăderea aportului hidric (bolnavi astenici, imobilizați la pat sau cu alterarea senzației de sete prin afectarea aterosclerotică a centrilor hipotalamici), pierderea de lichide hipotone (arsuri întinse, transpirații excesive, diaree, vomismente, diureză osmotică) sau pierderea de apă pură (polipnee, perspirație cutanată crescută).

În cazurile în care apare tendința la hiperglicemie (întreruperea hipoglicemiantelor orale, administrarea unor medicamente — difenilhidantoina, tiazidicele, imunosupresivele, propranololul, clorpromazina —, consumul exagerat de glucide etc.), aceasta trebuie corijată atât prin întreruperea factorilor hiperglicemianți cât și prin insulinoterapie. Verificarea periodică a glicemiei (mai ales în timpul maladiilor intercu-

Scanned with OKEN Scanner

rente) și a stării de hidratare a organismului (prin evaluarea greutății corporale, diurezei și tensiunii arteriale) permite intervenția terapeutică în timp util și evitarea instalării comei hiperosmolare.

Acidoza lactică apare în numeroase situații clinice, dintre care unele sunt legate de prezența diabetului zaharat. În condițiile în care echilibrul metabolic al acestuia este deficitar se poate instala supraproducția de acid lactic. La persoanele aflate pe tratament cu biguanide (de genul fenforminului sau metforminului) intervine blocarea gluconeogenezei pornind de la lactat. De asemenea, aceste hipoglicemiante orale pot crește glicoliza anaerobă, datorită blocării respirației celulare și fosforilării oxidative. Se pare că ele intervin asupra energogenezei la nivelul aparatului mitocondrial, a cărei perturbare favorizează acumularea de acid lactic. Coexistența insuficienței renale (prin micro- sau macroangiopatie diabetică) permite acumularea biguanidelor.

Dacă se asociază diabetului și o hepatopatie cronică, se produce o încetinire pronunțată a metabolizării fenforminului. Persistența îndelungată și la concentrații crescute a acestor biguanide accentuează gradul de lactacidemie.

Ținând cont de aceste aspecte etiopatogenice prevenirea instalării acidozei lactice implică buna echilibrare a diabetului zaharat și întreruperea administrării biguanidelor, în condițiile coexistenței insuficienței renale și/sau hepatopatiilor cronice.

Hipoglicemiile instalate în cadrul diabetului zaharat apar datorită nerespectării normelor de alimentație, medicație și efort fizic. Pentru evitarea hipoglicemiilor este necesară asigurarea unui aport adecvat de hidrați de carbon, corect împărțiți pe mese, cu respectarea distanței optime față de tipul de insulină administrat; anticiparea scăderii necesarului insulinic în cazul restrângerii dietei, eradicării infecțiilor, instalarea insuficienței renale cronice sau remisiei; practicarea dozată a eforturilor fizice, iar în cazul suprasolicitărilor bruște, scăderea dozelor de insulină sau mărirea aportului de hidrați de carbon; corectarea în măsura posibilităților a tulburărilor de vedere — mai ales la vârstnici pentru a se înlătura pericolul supradozării insulinei — sau administrarea ei de către altă persoană fără modificări ale acuității vizuale; în cazul introducerii de preparate de insulină înalt purificate trebuie în prealabil scăzute dozele, întrucât puterea hipoglicemiantă a acestora este mai mare ca a preparatelor convenționale; evitarea folosirii alcoolului (scade gluconeogeneza) și a anumitor medicamente care potențează acțiunea hipoglicemiantă a insulinei (oxitetraciclina) sau a sulfamidelor hipoglicemiante (sulfafenazol, fenilbutazonă etc.).

PROFILAXIA COMPLICAȚIILOR CRONICE

Profilaxia complicațiilor cronice ale diabetului zaharat urmărește pe lângă echilibrarea metabolică cât mai perfectă a bolnavului, luarea unor măsuri complexe variabile în funcție de natura complicațiilor vizate: microangiopatia și macroangiopatia diabetică, neuropatia diabetică. Un loc aparte îl ocupă piciorul diabetic care însumează elemente comune afectării vasculare și nervoase.

Scanned with OKEN Scanner

Microangiopatia diabetică are ca expresie clinică îndeosebi nefropatia și retinopatia diabetică. Prevenirea instalării lor necesită măsuri terapeutice specifice.

Profilaxia nefropatiei diabetice trebuie să aibă în vedere îndeosebi subiecții cu susceptibilitate crescută pentru această complicație. În acest sens se estimează că diabeticii descendenți din părinți diabetici sau hipertensivi, au un risc major de a evolua spre nefropatie diabetică. Atât la aceștia cât și la ceilalți diabetici se urmărește obținerea unui control glicemic cât mai bun, întrucât funcția renală este influențată de tulburările dismetabolice ale diabetului zaharat. În acest scop se preconizează cel puțin la subiecții cu risc crescut pentru nefropatie, utilizarea infuziei subcutanate permanentă de insulină (pompa de insulină).

Controlul periodic al funcției renale (clearence la creatinină, microalbuminurie) la fiecare 6—12 luni și al hipertensiunii arteriale reprezintă elemente strict necesare pentru prevenirea alterării funcției renale. Dacă microalbuminuria este cuprinsă între 20—30 μg/min, terapeutic se poate obține o reversibilitate a excreției de albumină, care devine mai puțin probabilă când albuminuria atinge 30—90 μg/min. La valori peste 100—150 μg/min de albumină nefropatia diabetică este practic ireversibilă.

Orice creștere a tensiunii arteriale trebuie riguros sancționată terapeutic întrucât hipertensiunea arterială agravează rapid evoluția stadială a nefropatiei diabetice. Reducerea constantă a presiunii arteriale la pacienții cu albuminurie încetinește rata descreșterii filtrării glomerulare de la 1 ml/min/lună la 0,25 ml/min/lună. De asemenea, unele studii arată că micșorarea hipertensiunii arteriale moderate cu 10% duce la scăderea nivelului excreției albuminei urinare cu 19% pe an. Pentru adulți se estimează ca fiind necesară menținerea unei tensiuni arteriale sub 14/9 *cm* Hg. La persoanele în vârstă de peste 65 de ani, tensiunea arterială trebuie redusă când valoarea diastolică depășește 100 *mm* Hg.

Ca medicație se preferă în acest sens inhibitori ai enzimei de conversie și angiotensinei.

Scăderea hiperfiltrării glomerulare (apreciată prin clearence-ul la creatinină) reprezintă, alături de controlul metabolic al diabetului și normalizarea valorilor tensionale, cea de-a treia modalitate de profilaxie a deteriorării funcției renale. Acest lucru se obține printr-o dietă moderat restrictivă în proteine, asociată când este cazul reducerii valorilor tensionale. Pentru a fi un factor de risc al nefropatiei diabetice, filtratul glomenular trebuie să fie peste 150 ml/min.

La copii, o atenție deosebită trebuie acordată controlului funcțiilor renale în perioada pubertății când se poate constata o deteriorare marcată a acestora. Unele studii indică că practicarea unui program regulat de activități fizice ar putea fi un factor protector împotriva dezvoltării suferinței renale în diabetul juvenil.

Profilaxia retinopatiei diabetice urmărește obținerea unui cât mai bun control metabolic al diabetului zaharat, reducerea valorilor tensiunii arteriale și administrarea de antiagregante plachetare. O dată instalată, evoluția retinopatiei diabetice nu poate fi stopată de nici un tratament actual.

Controlul metabolic cât mai corect al diabetului zaharat reprezintă după majoritatea autorilor o metodă eficientă în prevenirea instalării microangiopatiei retiniene. Acest lucru este însă dificil de atins la toți pacienții, atât datorită particularităților bolii cât și lipsei de cooperare a

Scanned with OKEN Scanner

diabeticilor care nu doresc în totalitate să se supună rigorilor unui strict control metabolic (dietă cântărită, determinări repetate ale glicemiei — uneori de mai multe ori pe zi — frecvente controale medicale etc.).

Reducerea valorilor tensionale limitează atât inițierea cât și agravarea retinopatiei diabetice. Asocierea concomitentă de antiagregante plachetare de genul Aspirinei sau a combinației dintre Aspirină și Dipiridamol se însoțește de bune rezultate terapeutice. După unele cercetări, Aspirina administrată singură reduce formarea microanevrismelor cu 50%, procent care se îmbunătățește considerabil când se asociază cu Dipiridamol.

Macroangiopatia diabetică constă în alterarea aterosclerotică a pereților vaselor mari, mult mai sever decât la persoanele nediabetice. Principalii factori de risc ai acestei complicații cronice sunt prezentați în tabelul 6.

TABELUL 6

Factorii de risc ai macroangiopatiei diabetice

Factorii de risc	Diabet zaharat insulino-dependent		Diabet zaharat insulino-independent
	fără nefropatie	cu nefropatie	
Colesterolemia totală	↗	↗	↗
LDL col plasmatic	↗	↗	↗
HDL col plasmatic	↗	↙↙	↙↙
Trigliceridemia	↗	↗↗	↗↗
Insulinemia	↗↙*	↗↙*	↗↗
Tensiunea arterială	↗	↗↗	↗↗
Indicele masei corporale	—	—	↗↗
Tulburări hemostaziologice și hemoreologice			
Fumatul			
Inactivitatea fizică			

* În funcție de insulinizarea neadecvată a pacientului.

Prevenirea instalării macroangiopatiei sau reducerea evoluției sale se poate realiza prin înlăturarea sau diminuarea influenței factorilor prezentați în tabelul 6.

Rolul insulinei în etiopatogenia macroangiopatiei diabetice se manifestă atât în condițiile supradozării (în diabetul zaharat tip I) sau secreției pancreatice exagerate (diabet zaharat tip II) cât și în condițiile administrării exogene insuficiente (diabet zaharat tip I). În situația excesului său sanguin, insulina alterează endoteliul vascular facilitând pătrunderea unor fracțiuni lipidice din plasmă în peretele arterial, fracțiuni a căror sinteză este în parte favorizată de excesul de insulină (trigliceridemia, VLDL). Pe de altă parte, lipsa unei insulinizări adecvate a bolnavului induce creșterea glicemiei (favorizează glicozilarea LDL și fibrinogenului care depuse în peretele arterial devin mai greu metabolizabile), lezează endoteliul arterial, crește lipoliza cu eliberarea în circulație

Scanned with OKEN Scanner

a acizilor grași liberi, trigliceridelor și VLDL (acestea din urmă nu pot fi metabolizate adecvat în condițiile carenței insulinice — insulina activează lipoproteinlipaza). Din aceste considerente insulinizarea cât mai corectă a bolnavilor cu diabet zaharat tip I, are efecte favorabile asupra lipoproteinelor plasmatice : LDL colesterolul scade, HDL colesterolul crește și se îmbunătățește indicele aterogenic HDL/colesterolemie. La diabeticii obezi, reducerea insulinemiei se poate obține numai prin reducerea ponderală.

Hipercolesterolemia reprezintă un factor de risc major al aterogenezei. Normalizarea concentrației colesterolului sanguin se obține printr-o dietă săracă în colesterol și grăsimi saturate, bogată în lipide polinesaturate și fibre alimentare, prin practicarea consecventă a efortului fizic și prin folosirea medicației hipolipemiante (vezi hiperlipoproteinemiile). Dietei îi revine un rol esențial. Se estimează că aceasta trebuie să conțină 50—55% hidrați de carbon și nu mai mult de 30% lipide (10% polinesaturate, 10% monosaturate și 10% saturate). În cazul în care rezultatele terapeutice sunt sub limita așteptărilor se impune o restricție mai severă de grăsimi.

Excesul ponderal prezent în diabetul de maturitate intervine în constituirea macroangiopatiei diabetice prin asocierea hiperlipoproteinemiilor, hiperinsulinismului și hipoxiei (în obezitățile excesive ce diminuă capacitatea ventilatorie). Reducerea greutății corporale se poate obține prin dieta hipocalorică și creșterea gradului de efort fizic.

Hipertensiunea arterială se asociază diabetului zaharat mai ales când se constituie leziunile renale (valorile presiunii sanguine încep să crească o dată cu creșterea microalbuminuriei). Asocierea ei cu hipercolesterolemia și fumatul crește riscul alterării degenerative a peretelui arterial nu de 3 ori ci de 9 ori. Normalizarea ei reprezintă o condiție esențială pentru prevenirea instalării sau încetinirea evoluției macroangiopatiei diabetice. Se recurge, pe lângă măsurile dietetice la medicația antihipertensivă (se preferă inhibitorii enzimelor de conversie ai angiotensinei).

Tulburările hemostaziologice și hemoreologice dețin o pondere importantă în inițierea și agravarea macroangiopatiei diabetice (tabelul 7) :

TABELUL 7

Modificări hemostaziologice și hemoreologice în diabetul zaharat

↑ sinteza de tromboxon ;
↑ factorul VIII (intervine în adeziunea plachetară) ;
↑ agregarea plachetară indusă de ADP — adrenalină ;
↑ β -tromboglobulina și factorul plachetar 4 ;
↓ activitatea antitrombotică III ;
↓ formarea de prostacicline ;
↓ activatorul endotelial al plasminogenului ;
↓ durata medie de viață plachetară ;
↓ activitatea fosfolipazei A 2 ;
↓ captarea acidului arahidonic în trombocite.

Scanned with OKEN Scanner

Întrucât echilibrarea metabolică perfectă a diabetului zaharat (ar duce la înlăturarea tulburărilor sanguine menționate) este imposibil de realizat în prezent, se preconizează pe lângă măsurile dietetice (lipidele în exces cresc agregarea plachetară) administrarea unor doze mici de Aspirină (după unii autori doze mici de 40 mg/zi ar fi suficiente ca antiagregante fără a se anihila efectul vasodilatator al prostaglandinelor) asociate sau nu Dipiridamolului (150 mg/zi).

Fumatul și inactivitatea fizică reprezintă doi factori aterogeni recunoscuți care pot agrava evoluția macroangiopatiei diabetice. La diabeticii nefumători, normotensivi și cu colesterolemie normală, afectarea aterogenă a vaselor este de 3% față de 2% cât se întâlnește la restul populației. La diabeticii fumători (peste 20 țigări/zi) hipertensivi și cu hipercolesterolemie incidența aterosclerozei atinge 46%. Procentul este și mai ridicat la persoanele inactive fizic (efortul fizic ameliorează toleranța la glucoză, crește HDL colesterolul, facilitează reducerea ponderală și a tensiunii arteriale — când este practicat în mod susținut —).

Aceste măsuri profilactice se iau urmărindu-se anual profilul lipidic, fundul de ochi, microalbuminuria, creatininemia, electrocardiograma, oscilometria, examinarea ultrasonică — Doppler a vaselor cerebrale și a membrelor inferioare.

Neuropatia diabetică este cea mai comună complicație a diabetului zaharat, afectând după unele statistici peste 65% din bolnavi. Prevenirea alterării funcționale și morfologice a fibrelor nervoase se poate obține numai în condițiile menținerii încă de la debutul diabetului zaharat a unui cât mai bun control metabolic al maladiei. Cu cât durata și severitatea hiperglicemiei sunt mai mari cu atât riscul instalării neuropatiei diabetice este mai ridicat. Trebuie de asemenea, eliminate o serie de noxe cu tropism nervos cu care pacienții pot veni în contact, un loc aparte ocupându-l alcoolul. În cazul în care neuropatia diabetică începe să se instaleze, pe lângă măsurile menționate se recurge la administrarea de Mioinositol, inhibitori de aldozo-reductază (Sorbinil 200 mg/zi) și vitaminoterapie (îndeosebi din grupul B). Această medicație deși nu reușește să stopeze progresiunea neuropatiei diabetice, poate cel mult să ducă uneori la o ameliorare în evoluția ei. Se urmărește astfel împiedicarea instalării tulburărilor nervoase severe care stau la baza ulcerațiilor plantare sau a neuroartropatiilor. Dacă aceste tulburări nervoase s-au constituit, prevenirea ulcerațiilor plantare se poate obține prin detecția modificărilor structurale ale piciorului (îndeosebi a calusurilor care lezează teritoriile moi subiacente) și modificarea punctelor de sprijin ale piciorului prin metode ortopedice. Profilaxia neuroartropatiei se poate obține prin folosirea încălțămintei ce amortizează impactele prea dure cu solul, prin evitarea plimbărilor pe terenuri accidentate, prin folosirea bastonului ca punct de sprijin la mers etc.

Piciorul diabetic cuprinde totalitatea suferințelor membrului inferior produse prin asocierea în proporții diferite a micro- și macroangiopatiei diabetice, neuropatiei diabetice și scăderii rezistenței la infecții.

Pentru a preîntâmpina instalarea modificărilor trofice grave, este necesar în paralel cu buna echilibrare metabolică a diabetului, optimizarea greutății corporale, normalizarea hipertensiunii arteriale, a spectrului lipidic și renunțarea la fumat, acordarea unei atenții deosebite îngrijirii picioarelor ce trebuie inspectate zilnic pentru a observa cât mai devreme cele mai mici leziuni. Examinarea lor se face la o sursă de

Scanned with OKEN Scanner

lumină puternică și cuprinde nu numai suprafața dorsală a picioarelor ci și fețele laterale, planta, călcâiul și spațiile interdigitale. La diabeticii cu tulburări de vedere (cataractă, retinopatie sau glaucom) inspecția zilnică a picioarelor trebuie făcută de altă persoană. Bolnavii care au o mobilitate redusă și nu-și pot mișca suficient membrul inferior și coloana, pot folosi oglinda plasată pe podea pentru a-și inspecta fața plantară a piciorului. Uneori se poate constata prezența calusurilor, bătăturilor (indică o statică inadecvată a piciorului sau existența unor încălțări incomode), a unor mici leziuni între degetele de la picioare (datorită infecției fungice și favorizate de macerație) sau a crăpăturilor (mai ales la nivelul bătăturilor). În toate aceste situații nu se recurge la instrumente care ar putea să rănească piciorul (lame de ras, cuțite, bricege etc.) sau la pomezi litice care sunt foarte agresive. De asemenea, dezinfecția micilor escoriații nu se face cu alcool sau tinctură de iod, care sunt foarte iritante.

Bătăturile trebuie curățate numai după înmuierea lor în apă și spălarea piciorului. Curățarea lor se face fără a ajunge în țesuturile sănătoase din jur. În cazul existenței tulburărilor de vedere, a mobilității reduse sau a tulburărilor de sensibilitate, toaleta bătăturilor trebuie făcută de o altă persoană, preferabil de către pedichiurist.

Dacă bolnavul prezintă mici eroziuni sau răni ale picioarelor se recurge la dezinfecția cu o compresă sterilă și un antiseptic incolor. Nu se recurge la folosirea de pomezi, antibiotice locale sau de produse farmacoterapice colorate, întrucât există pericolul de a agrava sau de a masca rana. Aceasta se pansează cu o compresă sterilă uscată susținută cu un plasture de hârtie. În cazul rănirii piciorului, se practică obligatoriu vaccinarea antitetanică.

In situația existenței transpirației accentuate a picioarelor însoțită sau nu de macerația tegumentelor (poartă de intrare pentru agenții infecțioși), picioarele trebuie spălate de mai multe ori pe zi și apoi bine uscate, inclusiv între degete. Se utilizează cel puțin o pereche de ciorapi pe zi. In nici un caz împotriva transpirației nu se recurge la produse iritante sau alergizante (talc, pudre, spray-uri, deodorante etc.).

Pentru ingiena piciorului se folosește o apă călduță cu temperatură cuprinsă între 36—37°C (verificată cu termometru și nu prin contact tegumentar, întrucât pot exista tulburări de receptivitate termică). Dacă apa este prea fierbinte poate arde pielea și crea o rană care să se cicatrizeze cu dificultate. Spălarea se face cu o mănușă de baie moale și un săpun neiritant. Se spală piciorul în întregime și spațiile dintre degete. Îmbăierea nu va dura mai mult de cinci minute. Peste acest interval, se înmoaie prea mult pielea sănătoasă, facilitându-se macerarea tegumentară (între degete, în dreptul bătăturilor). Ulterior se clătește bine piciorul iar apoi se usucă folosindu-se un prosop moale. Ștergerea se face blând evitându-se frecarea sau ignorarea anumitor suprafețe ale pielii. Se șterge cu grijă spațiile dintre degete. Păstrarea umedă a picioarelor este o sursă de macerație și de infecție.

La diabeticii cu pielea uscată, se utilizează o pomadă simplă alcătuită din lanolină sau vaselină pură ce se aplică în strat subțire prin masaj ușor al tegumentelor. Pomada nu se aplică între degete. Nu se utilizează talc sau altă pudră întrucât favorizează macerarea pielii.

O atenție deosebită trebuie acordată și unghiilor. Cele prea lungi sau prost tăiate pot să rănească bolnavul și să ducă la suprainfecție. De

Scanned with OKEN Scanner

aceea se impune tăierea lor, care însă trebuie făcută cu multă grijă, putând duce din greșeală la lezarea părților moi din jur. Aceste răni se vindecă greu și se pot complica cu gangrenă. Se recomandă ca unghiile să fie tăiate după o baie caldă, la lumină corespunzătoare și cu o foarfecă curbă, cu vârfuri rotunjite, dezinfectată în prealabil cu apă fierbinte. Tăiatul se face încet și cu prudență la distanță de partea lipită a unghiei. Se vor tăia curb unghiurile unghiei pentru a se evita creșterea unghiei în țesuturile moi din vecinătate. Cleștele pentru unghii este preferabil foarfecei, tăiatul cu el fiind mai puțin riscant pentru rănirea părților moi din jur. Nu se vor folosi foarfece cu vârfuri ascuțite, lamele metalice, cuțitele, bricegele etc. întrucât aceste obiecte pot răni piciorul bolnavului. Dacă pacientul nu are vederea bună pentru tăierea unghiilor, se solicită ajutorul celor din jur, eventual al pedichiuristei. La aceasta din urmă se apelează și în cazul unghiilor îngroșate, deformate sau crescute vicios.

O atenție deosebită în îngrijirea piciorului diabetic trebuie acordată ciorapilor și încălțămintei pe care bolnavul o folosește.

Ciorapii trebuie să fie din bumbac sau lână și nu din material plastic. Ei trebuie să fie moi, să nu strângă piciorul. De asemenea, elasticul ciorapului nu trebuie să strângă. Ciorapii trebuie schimbați zilnic. Se vor evita ciorapii cârpiți sau cu cusătură care pot declanșa iritații locale cu potențial de extindere ulterioară și formarea de răni greu vindecabile. Ciorapii se poartă în toate circumstanțele, evitându-se mersul în picioarele goale.

In ceea ce privește pantofii, aceștia trebuie să fie numai din piele, supli, să nu strângă piciorul și să aibă o talpă antiderapantă, nu prea groasă (trebuie să se simtă solul în timpul mersului). Talpa poate fi concepută din alt material decât din piele. Se recomandă încălțările al căror călcâi au o înălțime de 20—25 mm pentru bărbați și 30—35 mm pentru femei (dimensiuni mai mari sau mai mici dezechilibrează mersul). Partea anterioară a pantofului nu trebuie să fie nici prea strânsă dar nici prea largă. Este necesar a avea cel puțin două perechi de încălțăminte pentru a le lăsa să se aerisească 1—2 zile. În cazul în care călcâiele se uzează, părțile distruse trebuie înlocuite pentru a nu produce tulburări la mers. Nu se recomandă folosirea de plachiuri, întrucât aceste componente metalice pot dezechilibra pacientul în timpul mersului. Pantofii noi se poartă progresiv, în prima zi o oră, iar în zilele următoare mai mult. Nu se va pleca în prima zi de acasă cu pantofi noi pentru a merge mai multe ore. În alegerea pantofilor, achiziționarea se va face spre sfârșitul zilei când picioarele sunt mai „umflate". Dacă picioarele prezintă deformări (picior plat, picior neuropat), se poartă pantofi confecționați special pentru diabeticul respectiv. Încălțămintea pentru alergat trebuie purtată numai după ce a fost verificată de medic. Nu se poartă pantofi fără ciorapi și nici sandale cu curele între degete. Iarna se recomandă cizmele căptușite cu țesătură din lână moale. Înainte de a introduce piciorul în încălțămintea aceasta se verifică în interior cu mâna pentru a se decela eventualele obiecte străine (ex. pioneze) pătrunse accidental înăuntrul încălțămintei. Ea trebuie de asemenea frecvent aerisită și conservată prin folosirea unei creme adecvate.

Dintre celelalte măsuri cu caracter protector pentru piciorul diabetic menționăm : în cazul în care bolnavul simte picioarele reci se pun șosete groase din bumbac, evitându-se apropierea picioarelor de surse de căl-

Scanned with OKEN Scanner

dură intensă (pernă electrică, radiator electric, sticle cu apă fierbinte) ce pot provoca arsuri prin nesesizarea excesului termic (din cauza neuropatiei diabetice); nu se umblă desculț pe suprafețele fierbinți ca nisipul de pe plajă sau pe cimentul din jurul bazinelor de înot, ci numai cu încălțări de protecție; se feresc în permanența picioarele de umezeală (favorizează instalarea macerației tegumentare); se evită statul picior peste picior întrucât această poziție produce presiune asupra nervilor și vaselor sanguine; semnalarea imediată a medicului curant în cazul apariției unei vezicule sau ulcerații pe picioare.

REGIMUL ALIMENTAR

Regimul alimentar reprezintă, alături de tratamentul farmacologic și exercițiul fizic, o componentă terapeutică esențială prin care se poate controla echilibrul metabolic al bolnavilor cu diabet zaharat.

OBIECTIVELE DIETEI ÎN DIABETUL ZAHARAT

Prin dietă (singură sau în asociație cu celelalte mijloace terapeutice) se urmăresc mai multe obiective.

In primul rând se are în vedere restabilirea concentrației normale a glicemiei și optimizarea spectrului lipidic sanguin. Menținerea glicemiei la un nivel cât mai aproape de limitele fiziologice are drept consecințe prevenirea sau întârzierea instalării complicațiilor cronice ale diabetului zaharat (cardiovasculare, renale, retiniene, neurologice) și evoluția cât mai normală a sarcinii la gravidele diabetice. Dieta contribuie de asemenea atât la dezvoltarea somatică normală a copiilor și adolescenților, cât și la menținerea unei greutăți corporale adecvate la adulți și vârstnici. Orice deviație anormală a ritmului de creștere, a luării în greutate sau a pierderii ponderale față de standardele optime necesită evaluarea controlului glicemic, a comportamentului alimentar, a aportului caloric cât și luarea în considerație a unor aspecte alternative care pot influența acești parametri.

Regimul alimentar la diabetici urmărește totodată asigurarea unei nutriții corespunzătoare pentru femeia gravidă, făt, cât și pe parcursul perioadei de lactație. Pe de altă parte, la diabeticii insulinodependenți trebuie să se mențină o eșalonare corectă a meniurilor și gustărilor și o sincronizare cu tipul de insulină administrat, pentru a împiedica astfel creșterile glicemice exagerate. Pe baza anchetei alimentare și a modului de viață se urmărește stabilirea unei diete specifice fiecărui individ în parte. Se creează în acest fel subiectului senzația unui grad mai mare de independență și o mai bună integrare în mediul socioprofesional. La diabeticii supraponderali, dieta alături de practicarea consecventă a exercițiilor fizice are drept scop reducerea greutății corporale până la stan-

Scanned with OKEN Scanner

dardele optime și implicit ameliorarea toleranței la glucide. La cei subponderali, prin îmbunătățirea calorică și nutritivă a dietei se urmărește atingerea greutății ideale.

Un ultim obiectiv al dietei în diabetul zaharat este ca prin principiile sale alimentare să asigure o stare de nutriție optimă a bolnavului.

PRINCIPIILE GENERALE ALE ALIMENTAȚIEI ÎN DIABETUL ZAHARAT

Pentru atingerea obiectivelor propuse se au în vedere mai multe aspecte nutriționale: proporția de glucide să reprezinte 50—60% din totalul caloric; să se consume zilnic mari cantități de fibre alimentare (30—40 g/zi); să se limiteze cantitatea de lipide la mai puțin de 30% din totalul caloric; proporția de acizi grași saturați, mononesaturați și polinesaturați să fie egală, iar cantitatea de colesterol să fie mai mică de 300 mg/zi; rația lipidică poate fi crescută în funcție de necesități până la 35% din totalul caloric, diferența obținându-se pe seama grăsimilor mononesaturate; aportul proteic trebuie limitat la 10—15% din necesarul caloric la adult; consumul de sare să fie sub 6 g pe zi, iar la hipertensivi sub 3 g/zi; dulciurile concentrate trebuie excluse; folosirea în doze moderate de edulcoranți; evitarea așa-numitor „alimente pentru diabetici", fără un prealabil consult nutriționist.

Respectarea acestor principii de alimentație nu sunt întotdeauna ușor de acceptat de către bolnavi, chiar dacă se iau toate măsurile pentru individualizarea dietei în funcție de vârstă, sex, starea de nutriție, gradul de solicitare fiziologică, obiceiurile alimentare etc. Din experiența clinică rezultă că numai o mică parte dintre diabetici aderă integral la principiile dietetice enunțate.

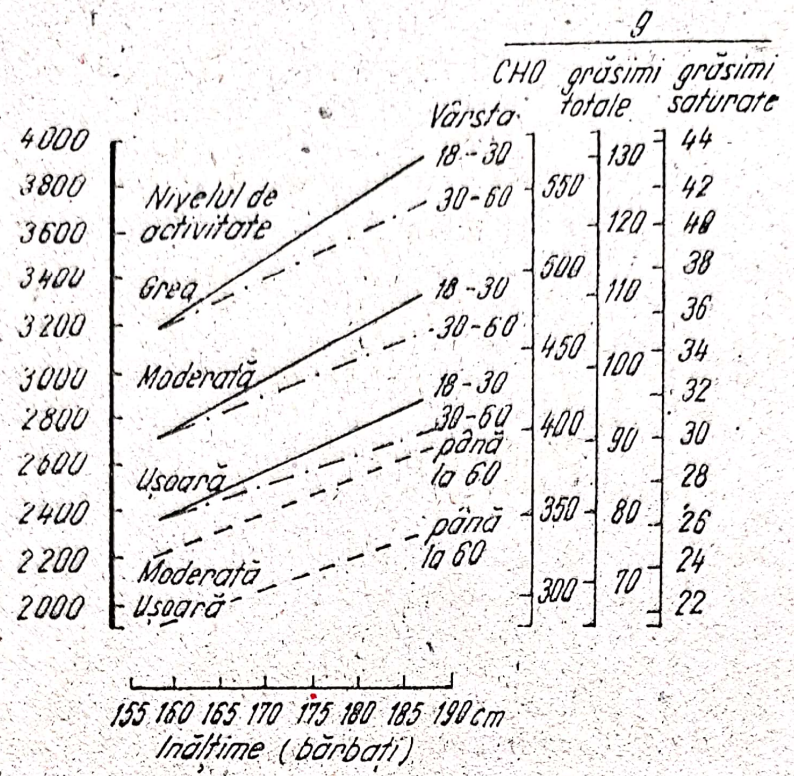
EVALUAREA NECESARULUI CALORIC

Aportul caloric trebuie stabilit astfel încât să se atingă și să se mențină greutatea corporală optimă. Necesitățile calorice ale diabeticilor nu sunt diferite față de cele ale persoanelor nediabetice în condițiile în care bolnavii sunt asimptomatici și nu pierd calorii prin glicozurie. Necesarul caloric depinde de vârsta, sexul, înălțimea și activitatea fizică zilnică a bolnavilor (fig. 1). El este estimat ținând cont de greutatea ideală a acestora.

Menționăm că nivelul de efort fizic ușor este echivalent cu mersul pe jos timp de 2 ore pe zi; cel moderat cu mersul pe jos timp de 6 ore pe zi iar cel greu cu antrenamentul sportivilor de performanță sau cu muncile fizice grele. Pentru persoanele supraponderale aportul caloric zilnic trebuie să fie cu mai puțin de 500 kcal față de valorile obținute pentru greutatea ideală sau cel mult egal cu aceste valori.

Estimările necesarului caloric rezultate din graficele prezentate se referă la diabeticii care depun cel puțin eforturi fizice ușoare. Dacă bolnavii sunt sedentari, necesarul caloric se reduce cu 15%.

Scanned with OKEN Scanner



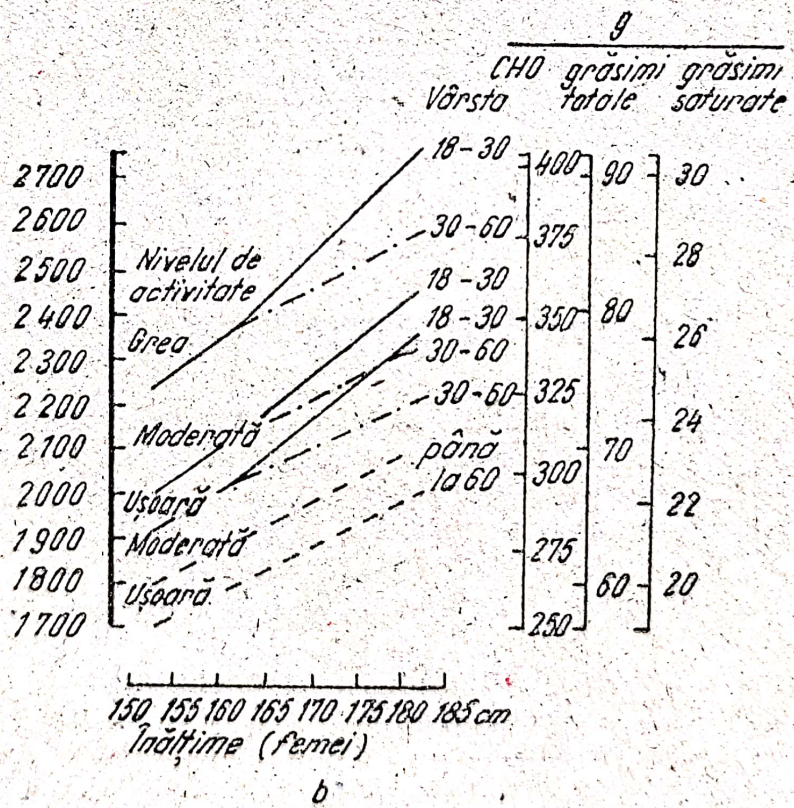


Fig. 1. Necesarul caloric la o dietă cu 55% hidrați de carbon, pe grupe de vârstă, sex în funcție de efortul fizic.

Scanned with OKEN Scanner

După unii autori, dacă se ajunge la adulți la 50 kcal/kgcorp pe zi sau mai mult, efortul respectiv este contraindicat diabeticilor.

Pentru copii, aprecierea necesarului caloric se estimează la 90 kcal/kgcorp la cei cu vârsta cuprinsă între 4—6 ani și la 80 kcal/kgcorp la cei de vârstă 7—10 ani.

În cazul în care se constată prezența glicozuriei, acest lucru semnifică o pierdere din aportul energetic ceea ce implică ajustarea corespunzătoare a terapiei hipoglicemiante.

PRINCIPIILE NUTRITIVE ÎN ALIMENTAȚIA DIABETICULUI

Glucidele — conform concepțiilor moderne privind rația glucidică din diabetul zaharat, se admite că aceasta depășește 50—55% putând atinge chiar 60% din necesarul caloric. La acest procentaj s-a ajuns datorită observațiilor conform cărora dieta „convențională", constând în 40% lipide și 20% proteine din necesarul caloric, s-a dovedit a fi nu în puține cazuri aterogenă crescând riscul instalării macroangiopatiei diabetice. Proporția crescută a glucidelor se menține și în cazul persoanelor cu diabet zaharat insulinoindependent, cantitatea hidraților de carbon fiind însă subordonată aportului caloric total. La aceeași categorie de bolnavi dacă se asociază o hipertrigliceridemie, conținutul glucidic al dietei trebuie redus. Dietele bogate în glucide au efecte favorabile asupra controlului metabolic numai dacă sunt asociate unor cantități crescute de fibre alimentare (30—40 g/zi). Detaliile privind mecanismele prin care acestea intervin în ameliorarea toleranței la glucoză sunt prezentate în subcapitolul consacrat fibrelor alimentare.

Calitatea și sursele glucidelor din dieta bolnavilor cu diabet zaharat au o importanță deosebită în alcătuirea meniurilor. Alimentația mixtă conține atât glucide simple (mono- și oligozaharide), cât și glucide complexe (polizaharide). O parte din glucidele simple, cum ar fi de exemplu glucoza, nu se recomandă a fi consumate ca atare de către diabetici întrucât produc creșteri glicemice mari, greu controlabile terapeutic. Se recomandă în schimb consumul predominant de polizaharide a căror digestie prelungită și absorbție progresivă sub formă de monozaharide împiedică atingerea rapidă a unor niveluri glicemice ridicate. S-a observat însă că în cazul consumului alimentelor naturale nu se constată deosebiri esențiale ale glicemiei postprandiale și a glicozuriei în funcție de conținutul în glucide simple (existente în fructe) și complexe (paste făinoase, orez). Se admite astfel că deși glucidele complexe sunt preferabile în dieta diabeticilor, cele simple naturale sunt indicate în anumite cantități fără efecte metabolice negative.

Observațiile experimentale făcute în ultimul deceniu au evidențiat că deși unele produse alimentare au aceeași concentrație de hidrați de carbon, totuși nivelul glicemic atins de ingestia separată a fiecărui produs în parte este de multe ori foarte diferit. Această constatare își are aplicabilitate cel puțin din punct de vedere teoretic în selectarea alimentelor preferabile în dieta diabeticilor pentru evitarea hiperglicemiilor marcate. S-au efectuat numeroase cercetări care au căutat să evidențieze răspunsul glicemic postprandial indus de cantități echiglucidice din alimente diverse. S-a ajuns astfel la elaborarea indexului glicemic

care reprezintă procentul din aria curbei glicemice obținută până la 3 ore după ingestia a 50 g de glucoză, a curbei glicemice pentru diverși carbohidrați (50 g).

$$\text{Indexul glicemic } (\%) = \frac{\text{Suprafața de sub curba glicemică la 3 ore după consumul carbohidraților testați}}{\text{Suprafața de sub curba glicemică la 3 ore după consumul de glucoză}}$$

Unii autori folosesc ca punct de referință, în loc de glucoză, 50 g de pâine albă. Exemplificarea câtorva indexuri glicemice este redată în tabelul 8 :

TABELUL 8

Indicele glicemic al unor alimente (după Bantle)

Pâine	Pâine albă	100
	Pâine integrală	99
	Pâine de secară	58
Cereale	Orez alb	83
	Spaghetti și alte paste făinoase	66
Vegetale	Cartofi uscați	116
	Cartofi noi, fierți	81
	Cartofi fripți	135
Leguminoase	Fasole boabe	60
	Mazăre verde	56
	Mazăre congelată	74
	Linte verde	43
Fructe	Mere	53
	Banane	79
	Grapefruit	36
	Struguri	62
	Portocale	66
	Pere	47
Zaharuri	Glucoză	138
	Zahăr	86
	Fructoză	30
Lactate	Lapte ecremat	46
	Iaurt	52
	Înghețată	52

Din acest tabel rezultă că unele alimente, deși consistente glucidic și caloric au indice glicemic relativ mic (fasolea, mazărea, lintea). De asemenea, se constată că alimentele bogate în lipide (lapte, înghețată) cresc puțin glicemia comparativ cu pâinea. Cartofii au indici glicemici mari, parțial influențabili și de modul de preparare. De aceea, în alimentația diabeticilor, se preferă în locul cartofului pastele făinoase.

S-a constatat însă că indexul glicemic se modifică prin încorporarea alimentelor în prânzuri mixte. De aici a rezultat faptul că în contextul alimentației mixte, produse cu index glicemic diferit pot avea efecte asemănătoare asupra curbei glicemice. Factorii care intervin în influen-

Scanned with OKEN Scanner

tarea indexului glicemic exceptând concentrația în carbohidrați sunt multipli : conținutul în grăsimi, proteine, fibre alimentare, prezența unor forme de amidon greu digerabile, forma fizică a hranei (chiar și forma diferitelor varietăți de paste făinoase), mărimea particulelor de amidon, conținutul hidric, temperatura alimentelor, prezența unor substanțe cu fitați sau inhibitori naturali enzimatici, gradul de prelucrare mecanică a alimentelor în timpul masticației, gradul de control metabolic (subiecții cu control nesatisfăcător nu asimilează bine glucoza indiferent de sursa din care provine). În consecință, indexul glicemic nu prezice corect răspunsul glicemic postprandial după prânzuri combinate, astfel încât prescrierea în dieta diabeticilor a alimentelor cu index glicemic mic este numai parțial justificată. S-a observat totuși că aceste produse (îndeosebi leguminoasele, orezul, orzul etc.) se asociază pe termen lung cu ameliorarea echilibrului glicemic și lipidic, argumentând folosirea lor ca principale surse hidrocarbonate îndeosebi în dieta diabeticilor insulinodependenți. Pe lângă ele se pot asocia ca surse hidrocarbonate de bază în alimentația diabeticului diverse produse cerealiere, pâine și paste făinoase (cartoful se preferă a fi înlocuit cu pastele făinoase). De modul în care acestea sunt preparate și de cantitatea de vegetale și lipide folosite la alcătuirea meniurilor depinde intensitatea răspunsului glicemic.

Importanța indicelui glicemic pentru dieta diabeticului deși pe de o parte este logică, pe de altă parte este relativă fiind limitată de ingestia alimentelor în prânzuri combinate și de faptul că de obicei vegetalele (au indice glicemic mic) sunt greu acceptate în consumul zilnic de mulți diabetici.

Trebuie menționat că estimarea valorii hiperglicemiante a diverselor produse pe baza indicelui glicemic a întâmpinat obiecții din partea a numeroși autori, obiecții care nu au fost încă soluționate. Principalele critici aduse acestui mijloc de evaluare a produselor hidrocarbonate sunt : existența unor largi variații interindividuale în răspunsul glicemic la consumul aceluiași aliment, lipsa unor rezultate comparabile între diverse centre în care s-au făcut studii în această direcție, și lipsa de multe ori a diferențelor între prânzurile mixte conținând alimente cu indici glicemici diferiți.

La nivel individual se pare că există un răspuns glicemic consecvent față de aceleași produse hidrocarbonate. Diferențele între subiecți privind glicemia postprandială depind de tipul de diabet, vârstă, sex, greutatea corporală și rasa umană. Plecând de la aceste premise s-a sugerat ca indicele glicemic să fie testat pe grupuri specifice de subiecți cât și la nivel individual.

În ceea ce privește diferențele indicelui glicemic obținute pentru aceleași alimente în diferite centre de studiu, acestea pot fi explicate în parte prin greutatea variată a produselor testate, modul lor de preparare (coapte, fierte etc.), gradul de maturare a produselor naturale, gradul de gelatinare a amidonului etc. În condițiile plecării de la același protocol de investigare rezultatele devin comparabile fără a se exclude în totalitate discrepanțele între diverse cercetări.

Lipsa diferențelor între diverse prânzuri mixte conținând alimente cu indici glicemici variați pare a fi datorată netestării individuale în

Scanned with OKEN Scanner

prealabil a răspunsului glicemic al hidraților de carbon din hrana bolnavului, folosindu-se ca referință doar indicii glicemici din unele tabele existente.

Din punct de vedere practic astăzi se apreciază ca fiind necesară identificarea la nivel individual a acelor alimente care produc cele mai mici perturbări ale glicemiei.

Zahărul în dieta diabeticului reprezintă un aspect dietoterapic încă controversat. El a fost multă vreme contraindicat din cauza efectului hiperglicemiant rapid și important. S-a observat însă că asociat prânzurilor mixte în cantități moderate (sub 25 g/zi în condiții de efort fizic obișnuit) la diabeticii bine echilibrați metabolic nu are efect hiperglicemiant mai mare decât cantități echivalente de glucide din alte alimente. Conform anumitor studii puterea hiperglicemiantă a zahărului este comparabilă cu cea a pâinii, cartofului și orezului. Unele cercetări susțin că rația de zahăr poate fi mai mare la persoanele cu un necesar energetic crescut și mai mică la copii. Se preconizează ca nici un diabetic să nu excludă total alimentele care conțin cantități mici de zahăr. Acestea ca și băuturile îndulcite cu zahăr pot fi consumate numai asociate prânzurilor complexe bogate în fibre alimentare. Din punct de vedere practic s-a observat totuși că la marea majoritate a diabeticilor este mai bine a se continua restricția zahărului din alimentație, întrucât chiar bolnavilor disciplinați le este greu să-și limiteze cantitatea permisă.

Concentrația glucidică a alimentelor este necesară în aprecierea aportului caloric și ținând cont și de indicele glicemic în alcătuirea meniurilor care să producă cât mai reduse creșteri glicemice.

In funcție de concentrația glucidică se deosebesc trei mari categorii de alimente : produse nutritive ce se pot consuma fără restricție în diabetul zaharat, produse nutritive ce trebuie consumate numai cântărite și produse nutritive interzise. Menționăm că concentrația glucidică este dată cu aproximație pentru a ușura calculul compoziției hidrocarbonate.

Din prima categorie de alimente fac parte carnea, peștele de toate sorturile, șunca, mezelurile de orice fel, conservele de carne și de pește, viscerele, brânzeturile fermentate, ouăle, grăsimile, legumele cu conținut sub 5% glucide (varză albă, varză roșie, conopidă, spanac, dovlecel, fasole verde, bame, sparanghel, salată verde, vinete, roșii, păpădie, urzici, ridichi, ciuperci, ardei gras, castraveți, praz, untișor, stevie).

Din grupa alimentelor ce trebuie cântărite întrucât conțin o concentrație relativ mare de glucide fac parte următoarele produse : fructele proaspete cu o concentrație medie de 10% glucide (mere, fragi, căpșuni, zmeură, caise, vișine, cireșe timpurii, pere, portocale, gutui, piersici — este inclus și pepenele verde care are însă 5% glucide) ; legume cu 10% glucide (sfecla, țelina și morcovul fiert) ; laptele și derivatele ce conțin 4% glucide (iaurt, caș, urdă, brânză de vaci proaspătă) ; cartofi, orez, gris, paste făinoase, mazăre și fasole uscată — care cântărite fierte conțin 20% glucide : pâinea ce conține 50% glucide (poate fi înlocuită cu o cantitate dublă de mămăligă tare sau o cantitate de patru ori mai mare de mămăligă pripită).

Din categoria alimentelor interzise datorită conținutului lor glucidic foarte ridicat menționăm făinurile (71—75% glucide), biscuiții (74% glucide), zahărul (100% glucide), ciocolata (60% glucide), bomboanele (78—98% glucide), siropurile (70% glucide), halvaua (43—47% glucide),

Scanned with OKEN Scanner

rahatul (70% glucide), mierea (80% glucide), stafidele (71% glucide), smochinele (58% glucide), prăjiturile, înghețata, vinul dulce, mustul, pepsi-cola, coca-cola etc. Conform ultimelor studii nutriționiste, produsele din categoria celor cu concentrație ridicată de hidrați de carbon pot fi folosite ocazional, în cantități foarte mici, în cadrul prânzurilor mixte, bogate în fibre alimentare. Reținerea față de această permisiune rezultă din alunecarea cu ușurință pe panta depășirii limitelor recomandate.

Lipidele. În diabetul zaharat se recomandă ca aportul lipidic să reprezinte sub 30% din rația calorică zilnică datorită rolului aterogen al grăsimilor ce devine pregnant în condițiile perturbării metabolismului glucidic. Dacă necesarul caloric este crescut, lipidele se pot da până la 35—40% din rația energetică cu condiția ca suplimentul să fie asigurat din grăsimi mononesaturate (au un pregnant efect hipolipemiant și indirect antiaterogen). În situațiile în care diabetul zaharat se asociază cu hipertriglicemidemii (1 000—2 000 mg%), restricția lipidică ajunge sub 20% din necesarul caloric.

În aprecierea rației lipidice trebuie luate în calcul și grăsimile structurale din diverse alimente, deoarece acestea sunt cel mai adesea răspunzătoare de mărirea ingestiei de lipide saturate, cu toate consecințele energogene pe care le implică.

Au existat opinii care considerau că dietele restrictive în lipide dar bogate în glucide induc creșterea sintezei de trigliceride (indirect și a LDL-ului) și implicit concentrația lor sanguină, anulând sau diminuând efectul antiaterogen al dietei. Perturbarea metabolismului lipidic nu se produce însă în condițiile în care regimul hidrocarbonat este îmbogățit cu fibre alimentare. Mai mult, se constată chiar o semnificativă reducere a LDL-ului, fenomen neobservat însă în condițiile creșterii rației glucidice fără asocierea unui aport proporțional de fibre alimentare.

Concomitent cu reducerea aportului de grăsimi, este necesară și modificarea proporției între componentele lipidice din alimentație. În primul rând se are în vedere scăderea ingestiei de acizi grași saturați la mai puțin sau cel mult 10% din grăsimile consumate. Reduceri suplimentare sunt impuse când LDL-col atinge niveluri ridicate. Această măsură dietetică are drept consecință reducerea colesterolemiei, LDL-col și mărimea raportului HDL/LDL. Concomitent cu restrângerea grăsimilor saturate, se mărește proporția lipidică a grăsimilor nesaturate. Creșterea proporției de acizi grași polinesaturați față de acizii grași saturați la un raport mai mare de 0,8 are un pronunțat efect hipocolesterolemiant. Nu toți acizii grași polinesaturați conferă protecție antiaterogenă. Cei din clasa omega 6 (cei mai răspândiți acizi grași polinesaturați din natură) favorizează procesul de agregabilitate plachetară, trombogeneză și implicit îngustarea aterogenă a lumenului arterial. Prin contrast, cei din clasa omega 3 derivați din uleiul de pește au efect antiagregant, scăzând în același timp în mod semnificativ VLDL, trigliceridele și colesterolul sanguin. De asemenea ei reduc tensiunea arterială (factor de risc major al aterogenezei). Dintre acizii grași din clasa omega 3 mai implicați în obținerea acestor rezultate sunt acidul eicosapentaenoic și acidul decosahexanoic. Datorită potențialului antitrombotic și efectului favorabil asupra spectrului lipidic al acizilor grași din clasa omega 3 trebuie evitată creșterea raportului omega 6/omega 3.

Scanned with OKEN Scanner

Plecând de la aceste premise, în alimentația diabeticilor se recomandă consumul de 2—3 ori pe săptămână al peștelui în locul cărnurilor de altă natură și în locul ouălor (acestea din urmă conțin cantități crescute de colesterol). În afara acizilor grași polisaturați, o pondere importantă în dieta diabeticilor trebuie să o ocupe acizii grași mononesaturați (ex. acidul oleic din uleiul de măsline). Aceștia au avantajul de a reduce LDL-colesterolul fără a micșora în același timp HDL-colesterolul. Prin aceasta se conferă un înalt grad de protecție antiaterogenă.

Concomitent cu necesitatea modificării proporției între diferitele tipuri de grăsimi din alimentația diabeticilor, se recomandă reducerea ingestiei de colesterol sub 300 mg/zi. Dacă nivelul colesterolemiei se menține și în aceste condiții ridicat, pe lângă restricția lipidică sub 30% din totalul caloric și a acizilor grași saturați (sunt hipercolesterolemianți) sub 7%, se scade aportul colesterolului alimentar sub 200 mg/zi.

În ultimii ani s-au făcut numeroase cercetări pentru găsirea unor tipuri de grăsimi cu efecte benefice în diferite afecțiuni, inclusiv în diabetul zaharat. Unul dintre produsele realizate se numește Olestra și este compus din zaharoză și acizi grași cu lanțuri lungi. El are gustul uleiurilor vegetale, nefiind metabolizat sau reținut de organism. Prin aceasta aportul său caloric este nul. Pentru acest ultim considerent poate fi utilizat în dieta diabeticilor obezi. Tot cu o putere calorigenă scăzută (1,33 calorii/g în loc de 9 calorii/g de grăsime) a fost conceput produsul Simplesse obținut printr-un proces de microparticularizare a proteinelor din ouă sau lapte. Se obține o textură asemănătoare cu a grăsimilor. El poate fi utilizat de asemenea în dieta diabeticilor supraponderali.

Proteinele. În condiții de viață obișnuită la persoanele adulte se consideră că o cantitate de proteine de 10% din aportul caloric (aproximativ 50—60 g/zi) este suficientă pentru a menține o balanță azotată echilibrată cu condiția să fie de proveniență predominant animală. În aceleași condiții de viață cantitatea de proteine poate fi ușor crescută dacă o proporție mai mare din substanțele azotate sunt de proveniență vegetală. În condiții de graviditate sau lactație, se adaugă un surplus de 30 g/zi. Aportul proteic suplimentar este indicat de asemenea în stările catabolice acute cum ar fi intervențiile chirurgicale, cicatrizarea rănilor extinse etc., cât și în condițiile terapiei denutriției secundare echilibrului metabolic precar al diabetului zaharat. La copii, pentru asigurarea creșterii și maturizării este estimat un necesar proteic zilnic de 1,3—1,5 g/kgcorp.

Față de cantitățile recomandate, consumul proteic crescut, mai ales dacă este de proveniență animală, poate duce la alterarea funcției renale. Acest lucru este datorat creșterii fluxului renal și a filtrării glomerulare, ceea ce cu timpul duce la instalarea glomerulosclerozei diabetice și implicit a insuficienței renale cronice.

Vitaminele și mineralele. Asigurarea unor cantități suficiente de vitamine și minerale este esențială în ameliorarea tulburărilor metabolice complexe pe care le implică diabetul zaharat. Acest lucru este cu atât mai imperios necesar cu cât diabeticii au în general o carență vitaminică (îndeosebi de vitamina B_1 în proporție de 11—12%, de vitamina B_2 de 5—6% și de vitamina C în proporție de 10%) și minerală (magneziu, potasiu, calciu etc.). Se pare că medicația hipoglicemiantă mărește numărul celor cu deficit vitaminic.

Scanned with OKEN Scanner

Dieta bogată în legume și zarzavaturi și fructele administrate conform rației hidrocarbonate permit în cele mai multe cazuri acoperirea deficitelor existente. Uneori (mai ales în condiții de suprasolicitare a organismului) este nevoie de suplimentarea alimentației cu concentrate vitaminice și minerale. Adaosul de vitamine (C, E, A, complexul B) și minerale (potasiu, magneziu, calciu) este necesar și în cazul complicațiilor cronice ale diabetului zaharat, unde vitaminomineraloterapiei îi revine un rol important. De asemenea, asigurarea unor cantități suficiente de vitamina E, C și A prin efectul lor antioxidant limitează acțiunea radicalilor liberi asupra țesuturilor care și așa sunt alterate de dezechilibrul metabolic indus de boală. O mențiune deosebită trebuie făcută de asemenea asupra sodiului. La persoanele fără hipertensiune arterială se acceptă mai puțin de 6 g de sare pe zi, iar la cei cu valori crescute ale presiunii arteriale sub 3 g pe zi. În cazul apariției nefropatiei diabetice (mai ales cu sindrom nefrotic) sau insuficienței cardiace congestive, restricția de sodiu se adaptează gradului de severitate al complicațiilor menționate.

Fibrele alimentare. Fibrele alimentare sunt componente polizaharidice ale vegetalelor ce nu pot fi supuse digestiei în intestinul subțire. Unele dintre ele pot fi metabolizate în colon. O parte dintre ele au rol structural și sunt insolubile în apă (celulozele, hemicelulozele și lignina). Ele se găsesc îndeosebi în vegetalele cu fibre dure și în tărâțe. Altele au rol reparator asupra zonelor lezate ale plantelor și sunt solubile în apă (pectinele, gumele, mucilagiile, unele hemiceluloze). Ele se găsesc în legume, linte, fructe, ovăz, orz, rădăcinoase, vegetale frunzoase verzi. Prima categorie a fibrelor alimentare intervine în formarea bolului fecal și stimularea peristaltismului intestinal. A doua categorie de fibre formează geluri care sechestrează o parte din principiile nutritive (glucide, lipide) și le reduc rata de absorbție.

Totodată, fibrele solubile prelungesc timpul de golire gastrică, împiedicând astfel furnizarea unor cantități mai mari de glucide lumenului intestinal spre a fi absorbite. Se produce astfel și pe această cale o reducere a răspunsului glicemic postprandial.

Din acest punct de vedere, cele mai eficiente sunt acele fibre care au o vâscozitate ridicată, care pe lângă încetinirea evacuării stomacale limitează difuziunea produșilor de digestie și prelungesc digestia carbohidraților complecși. Ca mecanisme hipoglicemiante, mai sunt implicate creșterea sensibilității la insulină și elaborarea prin fermentația colonică a fibrelor alimentare a unor substanțe ce descresc neoglucogeneza. Datorită acestor proprietăți, proporția de glucide poate să fie crescută în rația diabeticului până la 50—60% fără a se produce perturbări negative ale curbei glicemice.

Prin efectul lor benefic asupra controlului metabolic al diabetului zaharat, se preconizează ca în dieta celor suferinzi de această boală să se crească proporția de fibre alimentare. Există chiar studii care indică o rată mai ridicată a acestei maladii în rândul populațiilor ce consumă o cantitate redusă de fibre alimentare.

Se recomandă ca în dieta diabeticilor să se utilizeze aproximativ 25 g de fibre la fiecare 1 000 de calorii ingerate. Pentru a evita tulburările dispeptice de genul crampelor abdominale, flatulenței etc., se începe cu o cantitate mică de fibre alimentare ce este crescută ulterior progresiv. Trebuie menționat că pentru persoanele cu risc de deficit mineral

Scanned with OKEN Scanner

(perioada postmenopauză, vârstnicii și copiii în perioada de creștere), dat fiind efectul chelator al fibrelor alimentare, se recomandă asigurarea unei suplimentări cu calciu, magneziu, fosfor și oligoelemente.

Apa. Se administrează în cantitățile dictate de satisfacerea senzației de sete, exceptând cazurile de insuficiență renală avansate care nu beneficiază de hemodializă. În această din urmă situație restricția de lichide se face ținând cont de bilanțul hidric.

Apa nu trebuie consumată în timpul meselor întrucât exagerează creșterea postprandială a glicemiei ca urmare a evacuării mai rapide a alimentelor din stomac.

EDULCORANTELE

Edulcorantele sunt substanțe folosite în loc de zahăr pentru îndulcirea alimentelor. După puterea lor energetică ele se împart în două categorii : calorigene și necalorigene (tabelul 9).

TABELUL 9

Edulcorante

Necalorigene	*Calorigene*
Zaharina	Fructoza
Ciclamații	Sorbitol
	Manitol
	Xylitol
	Aspartamul

Fructoza este un monozaharid care se găsește sub formă naturală în miere, fructe și o gamă largă de plante.

Forma comercială derivă în cea mai mare parte din grăunțele de amidon. Fructoza este de 1—1,8 ori mai dulce decât zahărul, având însă aceeași putere calorigenă. Acest lucru permite, cel puțin teoretic, posibilitatea înlocuirii unor cantități mai mari de glucoză cu fructoză, în scopul satisfacerii aceleiași senzații de dulce. Se preconizează astfel un aport caloric mai scăzut cu efecte pozitive asupra reducerii greutății corporale în diabetul zaharat asociat obezității. Practic însă, pragul foarte variat al sensibilității gustative individuale face acest avantaj al fructozei doar ipotetic. În plus, obținerea de fructoză pură este foarte costisitoare, în practică utilizându-se siropuri din grăunți cu amidon ce conțin însă și cantități variabile de glucoză sau dizaharide, ceea ce micșorează utilizarea fructozei în scopul reducerii aportului caloric.

Prin prisma dietei în diabetul zaharat, fructoza prezintă și alte avantaje față de glucoză. Ea este mai lent absorbită din lumenul intestinal, furnizând astfel ficatului mai lent monozaharide care să fie transformate ulterior în glucoză. Fructoza ajunsă la nivel hepatic este imediat fosforilată la fructozo-1-fosfat de fructokinază, reacție ce nu are nevoie de prezența insulinei. Sub acțiunea unei aldolaze, fructozo-1-fosfat este scindat în două trioze care formează temelia sintezei glucozei și trigli-

Scanned with OKEN Scanner

ceridelor. La diabeticii bine echilibrați metabolic, cea mai mare parte a glucozei formate este depozitată sub formă de glicogen, nivelul glicemic necrescând dacă aportul de fructoză nu depășește 30—35 g/zi (după unii autori maximum 75 g/zi).

La copii s-a constatat că fructoza în cantități de până la 0,5 g/kgcorp/zi nu alterează echilibrul glicemic.

În schimb, dacă bolnavii sunt dezechilibrați metabolic, stocarea glucozei sub formă de glicogen diminuă considerabil, înlesnindu-se creșterea glicemiei.

Studii clinice au demonstrat că la cantități izocalorice de glucoză și fructoză, în ultima situație profilul glicemic și glicozuria sunt mult mai apropiate de normal, dacă insulinizarea este adecvată.

Pe lângă efectele benefice menționate, fructoza administrată în cantități de peste 50 g/zi pe cale orală poate provoca diaree. În plus, la persoanele cu predispoziție la hipertrigliceridemie, fructoza nu trebuie recomandată, datorită facilității instituirii sau agravării acestei tulburări a metabolismului lipidic.

Totodată, glicozilarea neenzimatică a proteinelor indusă de fructoză este mai rapidă decât cea produsă de glucoză.

Fructoza poate fi folosită ca pulbere în prepararea unor deserturi, îndulcirea ceaiului și cafelei. Se recomandă ca îndulcitori cantități medii de fructoză de 30—35 g pe zi, avându-se însă în vedere și aportul caloric suplimentar.

Sorbitolul și manitolul sunt alcooli glucidici obținuți prin reducerea glucozei sau fructozei. Amândoi se găsesc în plante și au capacitatea de a îndulci, similară cu a glucozei dar pe jumătate decât a zaharozei. Fiecare conține aproximativ 4 kcal/g. Ele au o influență mai mică asupra glicemiei dar la diabeticii dezechilibrați metabolic produc creșteri glicemice importante. Întrucât se absorb lent, pot induce diaree osmotică dacă ingestia depășește 30—50 g/zi.

Se apreciază că prin folosirea unor cantități limitate de sorbitol, nu există pericolul acumulării acestuia în cristalin sau în alte țesuturi.

Xylitolul este un alcool glucidic derivat din xyloză. Puterea sa edulcorantă este similară cu a fructozei. Se găsește în fructe (căpșuni, zmeură) și vegetale (ex. conopidă). În scop comercial se obține din lemn de esență tare și reziduuri de mesteacăn. Costul crescut și disponibilitatea mai avantajoasă a altor edulcoranți îl fac mai puțin folosit. El conține 4 kcal/g. Se absoarbe lent din intestin. Substituit zaharozei produce modificări mult mai reduse ale glicemiei și nu induce cetoză. Pot fi tolerate zilnic până la 90 g de xylitol. Întrucât are efecte cariogene puțin semnificative se folosește la fabricarea „chewing gum".

Zaharina este cel mai vechi edulcorant necalorigen. Ea este mai dulce decât zahărul de 300—400 de ori, fiind recomandată de către OMS în doză de maximum 4 mg/kgcorp/zi.

Deși în urmă cu un deceniu și jumătate au existat rețineri față de folosirea zaharinei datorită unui potențial efect carcinogenetic la nivelul veziculei urinare, studii ulterioare au negat acest aspect, reintroducând-o în circuitul terapeutic. Unii autori persistă însă a o recomanda cu prudență la copii și gravide.

Scanned with OKEN Scanner

Ciclamații sunt săruri de sodiu sau de calciu ai acidului ciclamic, produs de 30 de ori mai dulce decât zaharoza. El se utilizează în doze de până la 2,5 mg/kgcorp/zi. Plecându-se de la unele cercetări pe animale ca și în cazul zaharinei au existat suspiciuni legate de potențialul efect carcinogenetic vezical, aspect negat însă la subiecții umani.

Aspartamul este un dipeptid format din doi aminoacizi (acidul aspartic și fenilalanina) cu o putere calorigenă de 4 kcal/g. Întrucât este de 180—200 de ori mai dulce decât zahărul, se dă în cantități reduse, ceea ce din punct de vedere al aportului energetic îl face aproape neglijabil. Deși este de 4—5 ori mai scump decât zaharina, el are un gust dulce care-l face preferabil multor bolnavi.

Se administrează ca îndulcitor doar pentru alimentele reci și băuturi (menționăm că în mediul lichid stabilitatea produsului este de scurtă durată). La căldură dipeptidul se descompune pierzându-se calitățile edulcorante. Din acest motiv nu poate fi folosit în obținerea unor produse culinare fierte sau coapte. Din 1987 s-a obținut o formă capsulată a aspartanului care-l face rezistent la căldură o perioadă de timp, reușindu-se eliberarea substanței cu proprietăți edulcorante la sfârșitul procesului de coacere. Această formă nu a căpătat încă o largă răspândire. Aspartamul se administrează în doze de până la 50 mg/kgcorp/zi. El nu alterează controlul metabolic al diabeticilor. În ceea ce privesc presupusele efecte nocive ale acestui edulcorant (precipitarea fenilcetonuriei, provocarea de leziuni cerebrale, tulburări neuroendocrine sau tumori cerebrale) investigațiile realizate le dezmint.

ALCOOLUL

Alcoolul este nociv pentru diabetici. La cei insulinodependenți poate masca simptomele timpurii ale hipoglicemiei, iar pe de altă parte blochează producția hepatică de glucoză, împiedicând astfel îndepărtarea acestei complicații acute prin resurse endogene. Băuturile alcoolice se interzic de asemenea la diabeticii obezi (poate stimula pofta de mâncare și implicit să ducă la depășirea aportului caloric permis ; dacă bolnavul se găsește sub tratament cu biguanide există riscul precipitării acidozei lactice), la cei aflați pe tratament cu sulfonilureice (în cazul hipoglicemiilor prin medicație orală, datorită blocării gluconeogenezei de către alcool, ieșirea din hipoglicemie prin resurse endogene este împiedicată sau îngreunată), în hiperlipemii (îndeosebi hipertrigliceridemii), afecțiuni gastrice, pancreatită cronică, insuficiență renală, cardiopatie ischemică cronică. Unii autori permit consumul ocazional și în cantități limitate a alcoolului în timpul meselor. Aportul energetic nu trebuie redus datorită surplusului calorigen adus de alcool, întrucât crește riscul hipoglicemiilor. Așa-numita „bere pentru diabetici" conține adesea mai mult alcool decât cantitatea permisă cât și o cantitate foarte redusă de zaharoză, ceea ce poate cauza severe hipoglicemii mai ales când este consumată în afara prânzurilor.

Scanned with OKEN Scanner

ALCĂTUIREA MENIURILOR

Alcătuirea meniurilor se face în funcție de valoarea calorică admisă, de restricțiile și permisiunile alimentare, de preferințele culinare ale bolnavului și de posibilitățile sale materiale. Pentru realizarea unei alimentații corecte este necesară educația bolnavului și a familiei sale în scopul căpătării cunoștințelor dietetice necesare și aderării la indicațiile prescrise.

Plecând de la alimentele permise zilnic cu cântarul se repartizează hidrații de carbon pe 5—6 mese (20% la micul dejun, 10% la gustările de dimineață și de după-amiază, 30% la prânz și 30% în intervalul cină-culcare). Se preferă în general sursele de glucide complexe a căror absorbție lentă împiedică creșterea bruscă a glicemiilor. Asocierea de legume și zarzavaturi din grupa celor ce pot fi consumate fără restricții la cât mai multe mese, limitează în plus creșterea glicemică rapidă și ameliorează toleranța la glucide.

Alimentelor permise zilnic cu cântarul li se adaugă produse din categoria celor ce pot fi consumate în limitele rației lipidice și proteice (carne, pește, brânzeturi fermentate, ouă, grăsimi, smântână). Se pune accent pe consumul zilnic de produse de origine animală ce aduc proteine cu valoare biologică mare și pe grăsimile nesaturate (preferabil din uleiul de măsline, uleiul de pește, margarine) recunoscute pentru protecția lor antiaterogenă.

Produsele bogate în hidrați de carbon cu absorbție rapidă sunt interzise.

PRINCIPII DE GASTROTEHNIE

Modul de preparare a alimentelor în diabetul zaharat are drept scop, pe de o parte satisfacerea preferințelor gustative ale bolnavului și pe de altă parte, asigurarea unor preparate mai sanogene.

În primul rând, la prepararea alimentelor nu se va folosi zahărul sau derivatele. Se recurge la zaharină, care se adaugă numai la sfârșitul pregătirii culinare. În felul acesta se înlătură eventualul gust amărui care poate fi observat uneori prin supunerea zaharinei la prelucrarea termică. Recent s-au introdus capsule cu aspartam care eliberează produsul edulcorant la sfârșitul coacerii, fără riscul degradării substanței prin expunerea la temperaturi ridicate.

Sursele de proteine animale (carne, lapte, brânzeturi, ouă, mezeluri) se prepară preferabil numai prin fierbere, frigere și coacere.

Prăjirea în grăsime încinsă este contraindicată, întrucât rezultă produși de degradare ai lipidelor cu consecințe aterogene care pe fondul degenerativ vascular impus de prezența diabetului zaharat, ar accentua procesul de ateroscleroză. Se recomandă în schimb folosirea metodelor moderne de prelucrare termică care înlătură inconvenientul amintit (ex. fierberea în vapori sub presiune sau prepararea în tigaie de teflon, care înlocuiește prăjirea în grăsime).

Scanned with OKEN Scanner

Alimentele de origine vegetală este de preferat a fi consumate crude (ca atare sau sub formă de salate etc.), pentru a se conserva cât mai mult din aportul de vitamine. În cazul în care este necesară fierberea lor, acest lucru se face în vapori sub presiune, care are avantajul scurtării prelucrării termice și conservării la maximum a componentelor termosensibile.

Prepararea sosurilor se face fără făină. Pentru îngroșare se folosesc legumele trecute prin sită. În cazul în care este necesară făina, aceasta se ia obligatoriu în calculul glucidic (aproximativ 80% hidrați de carbon).

Ca preparate se preferă utilizarea soteurilor, sufleurilor, budincilor, mâncărurilor cu carne și legume etc.

Pâinea dacă se consumă prăjită se va cântări întotdeauna înainte de prăjire, întrucât prin deshidratare crește concentrația de glucide. De asemenea, fructele și legumele (cele cu hidrați de carbon $\geqslant$ 10%), folosite coapte sau fierte, se cântăresc înainte de tratamentul termic.

PARTICULARITĂȚI DIETETICE

DIABETUL ZAHARAT INSULINODEPENDENT

În diabetul zaharat de tip I se urmărește asigurarea unei sincronizări precise a meselor cu insulinoterapia și menținerea aceluiași aport glucidic. În felul acesta se limitează fluctuațiile glicemiei și se evită reacțiile hipoglicemice.

În urma ultimelor studii privind aportul hidraților de carbon, proporția acestora în rația calorică a crescut până la 50—60%, fără ca echilibrul glicemic să se altereze dacă se instituie o insulinizare adecvată a bolnavilor. La copii se preconizează ca aportul glucidic să reprezinte 55% din rația calorică, restul fiind acoperit de lipide în proporție de 30% și proteine în proporție de până la 15%. În ceea ce privește proporția dintre lipidele polinesaturate și cele saturate trebuie menținut un raport de 1—1,2. Acesta este obținut prin înlocuirea mâncărurilor grase ca slănina, șunca, carnea grasă cu pește slab, carne de pui sau de vițel. Proteinele se dau în proporție de până la 15% din rația calorică, cantitate ce este considerată suficientă pentru asigurarea creșterii, maturizării și desfășurării activităților fizice.

Rația calorică pentru copii de 1—3 ani este de 110 cal/kgcorp/zi, pentru cei de 4—6 ani de 85 cal/kgcorp/zi, pentru cei de 7—9 ani de 70 cal/kgcorp/zi, iar pentru cei de 10—12 ani de 55 cal/kgcorp/zi.

Un alt aspect al dietoterapiei la bolnavii insulinodependenți îl reprezintă repartiția procentuală optimă a aportului glucidic pe cele 6 mese. Majoritatea autorilor sunt de părere ca în limite aproximative la micul dejun să se asigure 15—20% din aportul glucidic, la gustarea de dimineață, de după-amiază și înainte de culcare, câte 10%, la prânz 25—30%, iar la masa de seară 25%. Este esențial a nu se sări peste gustări, concentrând hidrații de carbon pe mai puține mese, întrucât astfel apar mari fluctuații glicemice. Mesele și gustările trebuie luate la aceeași oră în fiecare zi.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnavii cu infuzie subcutanată de insulină sau cu multiple doze de insulină ce au posibilitatea autotestării glicemice, dieta poate fi mai flexibilă dacă pacienții au fost în prealabil învățați cum să manipuleze tipul și cantitatea de alimente. Ei pot să-și ajusteze doza de insulină în funcție de prânzurile mai bogate sau mai sărace în glucide.

Terapia insulinică intensivă poate crea însă două mari probleme care sunt corelate cu regimul alimentar. Este vorba de instalarea hipoglicemiilor și de creșterea ponderală.

În cazul menținerii unei glicemii cât mai apropiată de normal există riscul hipoglicemiilor care pot fi prevenite în parte prin interzicerea consumului de alcool, prin neprelungirea intervalului dintre mese și prin consumul întregii rații de glucide.

Creșterea în greutate se constată mai ales la bolnavii dezechilibrați metabolic, care pe măsura instituirii unei terapii adecvate și îmbunătățirii controlului metabolic câștigă ponderal. Dacă se depășește greutatea ideală este necesară reducerea aportului caloric și a dozelor de insulină, urmărindu-se în permanență curba glicemică și cea ponderală.

DIABETUL ZAHARAT INSULINOINDEPENDENT

Această formă de diabet se asociază în cele mai multe cazuri cu obezitate și relativ rar cu o greutate corporală normală sau ușor scăzută.

La diabeticii neobezi, dieta trebuie să asigure un aport caloric proporțional cu greutatea ideală și să permită desfășurarea în mod normal a activităților în care este implicat bolnavul.

Răspunsul optim la regimul alimentar poate să apară după mai multe săptămâni, prin contrast cu formele de diabet asociat obezității când echilibrarea glicemiei survine mult mai rapid. Dacă hiperglicemia persistă mai mult de 8—10 săptămâni, în condiții de respectare corectă a alimentației, atunci se impun măsuri terapeutice suplimentare.

La diabeticii obezi principalul obiectiv dietoterapic este reducerea ponderală. Scăderea în greutate este însoțită de îmbunătățirea metabolismului glucidic prin micșorarea rezistenței periferice la influxul celular al glucozei. În funcție de severitatea bolii și de gradul de obezitate se poate ajunge uneori prin simpla scădere ponderală la normalizarea à jeun a glicemiei fără a se mai recurge la medicația hipoglicemiantă. Alteori, concomitent cu slăbirea și ameliorarea toleranței la glucoză, se constată necesitatea scăderii dozajului substanțelor hipoglicemiante, chiar dacă nu se poate ajunge la întreruperea administrării lor.

Reducerea ponderală la diabeticii obezi pe lângă ameliorarea toleranței la glucoză le îmbunătățește durata medie de viață, fapt constatat de faptul că la diabeticii obezi cu o greutate de peste 20% față de diabeticii normoponderali mortalitatea este de 2,5—3 ori mai mare, în timp ce la cei al căror exces ponderal este de peste 40%, mortalitatea este de 5,2—7,9 ori mai mare.

Ameliorarea toleranței la glucide apare în câteva zile de la instituirea dietei, fapt datorat mai mult restricției calorice decât reducerii masei adipoase. Pe măsură ce bolnavii își reduc în mod evident greutatea, intervine scăderea rezistenței periferice la glucoză și ameliorarea func-

Scanned with OKEN Scanner

ției beta-celulare. Chiar în condițiile atingerii greutății ideale, toleranța la glucoză nu se normalizează, putând exista glicemii à jeun normale însoțite însă de valori postprandiale ridicate.

Reducerea ponderală are efecte benefice nu numai asupra echilibrului glicemic ci și asupra reducerii valorilor tensionale (HTA este factor de risc pentru macroangiopatia diabetică și factor agravant pentru nefropatia diabetică) și asupra metabolismului lipidic (scade LDL colesterolul, trigliceridele și crește HDL colesterolul). Concomitent se constată o scădere a proteinuriei cu repercusiuni favorabile asupra evoluției nefropatiei diabetice.

In diabetul zaharat insulinoindependent asociat obezității, reducerea calorică are o importanță primordială atât față de rația hidraților de carbon și a grăsimilor cât și față de regularitatea aportului alimentar. Rezultate foarte bune se obțin în condițiile reducerii aportului caloric cu 1000 de calorii față de consumul anterior.

Chiar și în condițiile dietei hipocalorice se menține o proporție din totalul caloric pentru glucide de 50—60% și pentru lipide de sub 30%. Consumul glucidic se împarte pe 5—6 mese (dimineața 20% din aportul glucidic, gustarea din jurul orei 10 de 10%, masa de prânz 30%, gustarea de după-amiază de 10%, masa de seara 20% și la gustarea dinaintea culcării 10% din totalul glucidic — în cazul consumului alimentar doar pe 5 mese se adaugă la masa de seara aportul glucidic al gustării dinaintea culcării). Dieta hipocalorică trebuie să asigure o nutriție completă a bolnavului, ceea ce implică o varietate de produse. De asemenea, se ține seama de preferințele alimentare ale diabeticului.

La pacienții cu exces ponderal de peste 30% față de greutatea ideală se utilizează de regulă dietele foarte restrictive caloric. Acestea constau în asigurarea a 400—600 Kcal/zi ce se obțin predominant din proteine (de origine animală) și hidrați de carbon. Se adaugă suplimente vitaminice și minerale. Se păstrează astfel capacitatea de desfășurare a activităților fizice, ceea ce crește consumul energetic al individului și implicit contribuie la reducerea ponderală. Prin aceste diete de 400—600 calorii/zi, pacienții pierd în decurs de 12 săptămâni în jur de 20 kg. Se constată concomitent o reducere a curbei glicemice, a insulinemiei și a lipidelor serice. Dacă diabeticii obezi au un infarct miocardic recent instalat, boli hepatice, insuficiență renală și afecțiuni cerebrovasculare, dietele foarte restrictive caloric se contraindică.

Alimentația diabeticei gravide

Rația calorică se suplimentează cu 300 cal/zi peste cea existentă anterioară sarcinii. Proteinele se dau în cantitate mai mare, apreciată la 30 g peste consumul anterior (aproximativ 1,3 g/Kgcorp/zi) în scopul asigurării unei creșteri fetoplacentare normale. Proteinele trebuie să fie de valoare biologică mare asigurând aminoacizii esențiali necesari evoluției normale a sarcinii. Glucidele se dau în proporție medie de 55% din rația calorică. Restul aportului caloric este asigurat de lipide, care fiind mai reduse limitează instalarea tendinței la acidoză (cetoacidoza are efecte nocive asupra gravidității).

Se asigură prin alimentație și o rație suplimentară de vitamine (complexul B, C, A, E, D) și minerale : fier (20—25 mg/zi) ; calciu (1 200 mg/zi) ; magneziu (450 mg/zi).

Scanned with OKEN Scanner

O atenție deosebită trebuie acordată greutății corporale care nu trebuie să depășească la sfârșitul sarcinii 10—12 kg față de greutatea anterioară sarcinii. În ultimele luni de sarcină, întrucât există adesea o tendință de retenție a sodiului și de instalare consecutivă a edemelor, se recomandă reducerea aportului de sare la maximum 3 g/zi. O mențiune deosebită trebuie făcută asupra pacientelor obeze care evoluează cu diabet gestațional (alterarea toleranței la glucoză are loc numai de-a lungul sarcinii). La acestea nu se face restricție calorică în timpul sarcinii, întrucât se instalează tendința la acidoză (cu efecte negative asupra dezvoltării fetoplacentare) și deficite proteice, minerale și vitaminice cu rezultate nefavorabile evoluției sarcinii.

Nefropatia diabetică

Alterarea funcției renale în cadrul nefropatiei diabetice este cea mai frecventă cauză de deces la diabeticii insulinodependenți. De felul în care este tratată această complicație cronică depinde pronosticul vital al bolnavului. Dieta, alături de obținerea echilibrului metabolic și normalizarea valorilor tensionale, deține un rol esențial în încetinirea instalării și progresiunii nefropatiei diabetice.

Se are în primul rând în vedere limitarea aportului proteic. Această măsură dietoterapică este necesară încă din fazele inițiale ale instalării nefropatiei diabetice. Cantitatea admisă se restrânge însă pe măsura progresiunii alterării funcțiilor renale.

Studii experimentale susțin că prin limitarea ingestiei de proteine clearence-ul la creatinină se reduce de 3—5 ori mai lent decât la diabeticii cu un consum proteic normal. Unii autori apreciază că pentru un clearence la creatinină $>$ 15 ml/min aportul proteic trebuie limitat la 0,5—0,6 g/kgcorp.

Cantitatea de proteine permisă se poate estima orientativ folosind și formula următoare: Proteine permise (g/zi) $= \left[\frac{\text{uree urinară (g/zi)}}{2} + 2\right]$ 6,25 + proteinuria (g/zi). Pentru o mai bună evaluare se recomandă ca determinările de laborator să fie făcute 3 zile la rând, proteinele permise zilnic fiind obținute din media rezultatelor găsite. Cea mai mare parte a proteinelor trebuie să fie din categoria celor cu valoare biologică mare. Pentru a îmbunătăți sau a menține nutriția proteică suplimentele de aminoacizi se recomandă când proteinele sunt restrânse la 30 g pe zi.

Concomitent cu restricția proteică trebuie asigurat un aport caloric de 25—35 Kcal/kgcorp, chiar dacă activitatea fizică este restrânsă. Se urmărește astfel asigurarea unei balanțe calorice pozitive, ținând cont că majoritatea bolnavilor cu nefropatie diabetică, mai ales în stadiul uremic sunt subnutriți.

Glucidele se asigură în proporție de peste 55% din rația calorică, recurgându-se în stadiile avansate ale insuficienței renale cronice (din necesități energetice și restricții proteice) chiar la administrarea unor cantități limitate de miere.

Lipidele se dau în proporție de 30—35% din necesarul caloric. Dacă pacientul prezintă hipertrigliceridemie importantă, se restrânge cantitatea de grăsimi alimentare, folosindu-se predominant sursele de acizi grași polinesaturați și mononesaturați (margarină, uleiuri vegetale, uleiul de măsline, de arahide, de rapiță).

Scanned with OKEN Scanner

În stadiul uremic al insuficienței renale cronice, întrucât există dificultăți de excreție a sodiului, aportul acestuia trebuie sever restrâns. Pacienții supuși hemodializei pot tolera un consum mai mare de natriu care se ridică la 80—160 mEq/zi. Concomitent cu restricția sodiului, pe măsură ce insuficiența renală progresează, se limitează aportul de potasiu.

Aportul de lichide se limitează în condițiile instalării edemelor, cantitatea permisă făcându-se în funcție de bilanțul hidric. Pentru a limita în parte senzația de sete ce apare odată cu restricția de lichide este necesară menținerea unui echilibru glicemic cât mai apropiat de normal, consumul de lichide reci, adaosul de suc de lămâie la băuturile consumate, clătirea periodică a gurii cu apă rece, fără însă a o înghiți.

EFORTUL FIZIC

În formele de diabet zaharat echilibrate metabolic, efortul fizic alcătuiește, alături de dietă, medicație, și educația sanitară, tetrada terapeutică a bolii. Datorită varietății hormonilor implicați în menținerea homeostaziei glicemice, a căror secreție și concentrație serică sunt anormale la diabetici, nu este deloc surprinzător că aceștia răspund în mod diferit la solicitările dinamice față de subiecții normali.

DIABETUL ZAHARAT INSULINODEPENDENT

La *diabeticii insulinodependenți* răspunsul la efort este influențat prin tipul de insulină folosit, locul de injectare al acesteia, timpul scurs între administrarea subcutanată și începutul exercițiilor și de intervalul dintre ultimul aport alimentar și momentul injectării insulinei.

Administrarea exogenă nu poate înlocui însă secreția pancreatică de insulină, a cărei concentrație fiziologică se modifică în permanență, în funcție de aportul alimentar, de post sau de activitatea fizică. Drept rezultat, la această categorie de bolnavi există în mod obișnuit multiple variații în exces sau în minus ale insulinemiei. Ca urmare, răspunsul metabolic la exerciții este influențat de gradul de echilibru metabolic al diabeticului, precedent începerii activității fizice.

Când există deficit de insulină asociat unui grad de cetoacidoză, efortul fizic induce o creștere a glicemiei, a cetogenezei și a concentrației de acizi grași liberi. Hiperglicemia apare datorită reducerii captării periferice și producției hepatice crescute de glucoză la care se adaugă creșterea concentrației de acizi grași liberi cu rol competitiv asupra pătrunderii intracelulare de glucoză. Deficitul de insulină favorizează pe de o parte o creștere exagerată a producției centrale de glucoză, iar pe de altă parte inhibă captarea periferică a acesteia. La diabeticii dezechilibrați metabolic, efortul fizic declanșează o descărcare exagerată de catecolamine, cortizol, a hormonului de creștere și glucagonului care măresc și mai mult producția hepatică de glucoză, iar pe de altă parte se opun efectului periferic al insulinei care și așa se găsește în concentrații insuficiente. Insulinemia scăzută favorizează totodată creșterea eliberării de acizi grași liberi.

Scanned with OKEN Scanner

Recurgerea preponderentă la substratul lipidic atrage după sine o producție crescută de corpi cetonici care inițiază instalarea unei stări de cetoacidoză. Din aceste considerente, practicarea eforturilor fizice de către diabeticii cu grade avansate de insulinodeficiență determină o și mai pronunțată deteriorare a controlului lor metabolic.

La diabeticii insulinodependenți bine echilibrați metabolic, practicarea mișcării fizice se însoțește de o producție hepatică și de un consum periferic de glucoză aproape similar celui întâlnit la persoanele normale. Acest lucru se explică prin existența concentrațiilor adecvate de insulină aflate la un moment dat în circulația sanguină, apte de a facilita pătrunderea intramusculară a glucozei.

După eforturi fizice diabeticii bine echilibrați metabolic își refac în perioadele de repaus rezervele de glicogen intramuscular ca și persoanele normale, fiind astfel pregătiți din punct de vedere al rezervelor energetice imediate, pentru eforturile de scurtă durată. În cele prelungite, substratului glucidic i se asociază cel lipidic (devine preponderent).

In practica medicală, la diabeticii insulinodependenți se întâlnesc mult mai frecvent cazuri cu exces relativ al insulinemiei în timpul practicării mișcării fizice. La această categorie de bolnavi hipoglicemiile apar datorită incapacității organismului de a-și micșora nivelul circulant al insulinei administrate exogen. Ele se instalează îndeosebi în perioadele când practicarea efortului fizic coincide cu nivelul maxim de acțiune al insulinei. De asemenea, trebuie ținut cont că întrebuințarea insulinelor cu acțiune prelungită produc în general concentrații periferice ale insulinei mult mai mari decât normal. Excesul insulinic duce la creșterea captării periferice a glucozei și la reducerea glicogenolizei hepatice, ceea ce are drept consecință scăderea glicemiei sub pragul fiziologic. La apariția hipoglicemiei intervin și alți factori, cum ar fi întârzierea absorbției principiilor alimentare din tubul digestiv precum și creșterea sensibilității receptorilor la insulină în timpul practicării exercițiilor fizice.

Nivelul glicemiei depinde de asemenea de intensitatea efortului fizic, de locul de injectare, de tipul de insulină administrat, de prezența anticorpilor antiinsulină, de grosimea pliului cutanat în care s-a făcut inocularea, de circulația locală (sunt posibile alterări datorate angiopatiei diabetice) și de temperatura zonei în care a fost injectată insulina. Resorbția crescută a acesteia apare de asemenea atunci când administrarea ei s-a făcut în porțiuni ale corpului amplu solicitate de mișcarea fizică. Pentru a preveni apariția acestui efect se propune administrarea insulinei în zone neafectate sau slab afectate de efort (regiunea abdominală). Totuși, în practica medicală această măsură de precauție împotriva hipoglicemiei s-a dovedit a nu reprezenta o garanție împotriva scăderii marcate a glicemiei la efort.

Pentru a preveni apariția hipoglicemiilor, atunci când se anticipează efectuarea unui antrenament prelungit, se utilizează drept măsuri profilactice scăderea dozei de insulină exogenă sau ingestia crescută de hidrați de carbon. Pacienții bine controlați metabolic își pot reduce cu 30% până la 50% din doza de insulină administrată anterior suprasolicitării fizice (ciclism, schi, jogging pe distanțe mari, excursii de mai multe ore, practicarea grădinăritului de-a lungul întregii zile etc.). Dacă în aceste condiții, excluzând aportul suplimentar de hidrați de carbon, glicemia

Scanned with OKEN Scanner

crește, trebuie adăugată insulină cu acțiune rapidă pentru restabilirea controlului glicemic și reevaluată proporția de insulină la un efort fizic ulterior, de intensitate comparabilă.

Atunci când se urmărește scăderea dozelor de insulină, în cazul combinațiilor mixte, se scade din insulina cu acțiune rapidă pentru eforturile fizice ce se desfășoară în primele ore de la administrarea subcutanată. Pentru cele care se practică după 5—6 ore de la injectare, se scade din insulina cu acțiune prelungită. După un efort fizic prelungit desfășurat de-a lungul zilei, doza de seară trebuie micșorată pentru a preveni instalarea unor hipoglicemii nocturne. Acestea s-ar putea produce ca urmare a creșterii sensibilității celulelor periferice la insulină și captării crescute a glucozei circulante în scopul refacerii stocurilor de glicogen muscular. Sensibilitatea crescută pentru insulină se poate menține în cazul eforturilor intense și prelungite chiar până a doua zi de dimineață când administrarea dozelor cotidiene de insulină pot induce scăderea severă a glicemiei. Ținând cont de aceste aspecte, în cazul sportivilor de performanță se recomandă ca programul de antrenament să se desfășoare în jurul aceleiași ore în fiecare zi pentru a putea planifica reducerea dozei de insulină până la cantități care să mențină cât mai adecvat echilibrul glicemic.

Concomitent sau independent de micșorarea cantității de insulină, hipoglicemiile pot fi prevenite prin adaosul suplimentar de hidrați de carbon. Creșterea aportului alimentar își dovedește însă eficiența numai pe perioade scurte de timp (60—90 minute), motiv pentru care consumul de glucide trebuie repetat în cazul eforturilor prelungite. În general se admite ca fiind necesar un adaos de 20—25 g de glucide pentru practicarea a 45 de minute de gimnastică, o jumătate de oră de înot sau o oră de grădinărit. Dacă activitatea fizică se prelungește, se consumă aproximativ 20 g de hidrați de carbon după fiecare 60 de minute de efort moderat.

În cazul solicitărilor intense, o parte din glucide pot fi luate sub forma băuturilor ce conțin zaharoză. Dacă exercițiile se practică postprandial, necesarul suplimentării cu hidrați de carbon este mai mic, în timp ce după trecerea a 2—3 ore necesitatea acestora crește.

Pentru exercițiile intense și prelungite se estimează că un aport de 40 g glucide pe oră, combinat cu reducerea dozajului insulinic poate menține echilibrul glicemic. Înaintea începerii acestora, micul dejun trebuie să conțină 20—30 g de proteine și 40 g de glucide.

Evaluările prezentate, privind suplimentarea cu hidrați de carbon au un caracter aproximativ, existând importante variații individuale. De aceea, utilizarea tehnicilor de autocontrol a glicemiei permite ca printr-o metodă rapidă și simplă, bolnavul să fie documentat asupra răspunsului propriu la anumite activități fizice. În acest fel, modificarea aportului alimentar și/sau a dozelor de insulină, poate fi mult mai precis evaluată și cu o mai mare eficiență, ceea ce mărește libertatea de acțiune a diabeticului.

Datorită unei mai bune cunoașteri și înțelegeri actuale a răspunsurilor hormonale și metabolice la efort, diabeticii sunt în prezent instruiți în cadrul unor programe complexe de educație sanitară asupra a ceea ce este necesar să facă pentru a evita apariția hipoglicemiilor. Tehnica de ghidare a acestei categorii de bolnavi trebuie să cuprindă mai multe puncte care sunt redate în cele ce urmează.

Scanned with OKEN Scanner

În primul rând, înainte ca pacientul să înceapă programul de exerciții, se impune efectuarea unui scurt istoric al bolii de care suferă și un examen medical competent. Sunt eliminați din programul de pregătire pacienții cu retinopatie proliferativă (prezintă risc crescut pentru hemoragie intraoculară), boli cardiovasculare sau hipotensiune ortostatică (pe fond de neuropatie diabetică). O atenție deosebită se acordă diabeticilor cu neuropatie periferică datorită riscului de lezare a integrității structurale a tegumentelor membrelor inferioare ce nu pot fi sesizate la timp de către subiecți.

Se prescriu eforturi moderate a căror intensitate se crește încet și progresiv. Se exclud sporturile în care instalarea hipoglicemiilor pot avea consecințe dramatice (alpinismul, navigația solitară, cursele automobilistice etc.).

Autocontrolul glicemic poate fi folosit în cadrul acestui program pentru a documenta diabeticul asupra răspunsului său glicemic în diferitele circumstanțe, permițând astfel modificarea dozei de insulină sau a aportului alimentar. Monitorizarea glicemiei este bine a se face înainte, în timpul și după terminarea perioadei de practicare a exercițiilor fizice. Menționăm însă că hipoglicemiile severe se întâlnesc foarte rar în timpul efortului fizic, datorită secreției crescute de catecolamine, glucocorticoizi și hormon somatotrop cu efecte antagonice insulinei.

Când este posibil, pacientul va fi încurajat să folosească mișcarea activă după mesele principale, pentru a diminua în acest fel hiperglicemia postprandială. Nu va fi însă indicată practicarea eforturilor fizice intensive în timpul perioadei de maximă acțiune a insulinei, dacă doza acesteia nu a fost modificată la începutul efortului. De asemenea, bolnavii vor fi sfătuiți să nu folosească drept loc de injectare a insulinei acele porțiuni ale corpului care participă activ la realizarea mișcării și vor fi avizați asupra riscului de hipoglicemie care poate să apară chiar după un interval de mai multe ore de la terminarea antrenamentului. Dacă este posibil, exercițiile trebuie practicate zilnic. Eforturile intense nu sunt necesare, efecte benefice asupra echilibrului metabolic obținându-se chiar și prin efectuarea de plimbări pe distanțe medii.

DIABETUL ZAHARAT INSULINOINDEPENDENT

Este cea mai frecventă formă de manifestare a diabetului zaharat, afectând în medie aproximativ 80% din bolnavi. Marea majoritate a acestora sunt supraponderali sau obezi. Efectuarea de eforturi fizice de către acești bolnavi se însoțește de multiple efecte benefice asupra organismului (tabelul 10).

În cazul practicării unor eforturi fizice de scurtă durată, se constată creșterea captării periferice a glucozei mult mai mult decât producția sa hepatică, ceea ce are drept consecință scăderea glicemiei. Concomitent se constată o tendință de scădere a insulinemiei, ceea ce împiedică instalarea hipoglicemiilor. Fenomenul se observă și în eforturile fizice prelungite chiar dacă acestea au un caracter epuizant. Dacă se practică activități fizice intense, extenuante, pe lângă creșterea sensibilității pe-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 10

Efectele benefice ale exercițiilor fizice în diabetul zaharat insulinoindependent

1. Scăderea glicemiei în timpul și după terminarea exercițiilor
2. Scăderea insulinemiei bazale și postprandiale
3. Ameliorarea sensibilității la insulină
4. Scăderea nivelului hemoglobinei glicozilate
5. Modificarea preferințelor alimentare
6. Ameliorarea profilului lipidic
   — scăderea trigliceridelor
   — scăderea ușoară a LDL colesterol
   — creșterea HDL colesterol
7. Scăderea valorilor tensionale
8. Creșterea cheltuielilor energetice
   — adjuvant al dietei hipocalorice în reducerea ponderală
   — diminuarea rezervelor adipoase
   — conservarea masei de țesut slab
9. Scăderea riscului aterogen cardiovascular
10. Îmbunătățirea forței și elasticității musculare
11. Ameliorarea calității vieții

riferice la insulină, se instalează și creșterea sensibilității hepatice la insulină. Acestea rămân persistente o perioadă de 12—16 ore după încetarea exercițiilor.

Ameliorarea toleranței la glucoză este mult mai evidentă la persoanele care au încă o capacitate insulinosecretorie importantă, capabilă în condițiile reducerii rezistenței periferice să mențină echilibrul glicemic.

Concomitent cu reducerea glicemiei, insulinemiei și ameliorarea sensibilității la insulină, practicarea consecventă a mișcării fizice se însoțește de îmbunătățirea controlului glicemic. Astfel, după 6 săptămâni de antrenament, hemoglobina glicozilată se reduce cu valori de 1—1,5%. De asemenea, s-a observat că atât persoanele care practică diferite sporturi în mod constant cât și cele care au un program viguros de exerciții fizice își modifică cu timpul preferințele alimentare. Se elimină treptat din meniuri mâncărurile gătite cu ulei prăjit, sosurile consistente, carnea grasă și alcoolul, întrucât acestea cresc starea de sațietate și împiedică efectuarea unor programe de exerciții fizice în condiții optime. În locul acestor preparate se introduc produsele pe bază de lapte, carne slabă, bulionul simplu de legume și carne, zarzavaturi, legume crude, fructe (în limita hidraților de carbon admiși) al căror consum se însoțește de o evacuare mai rapidă din stomac (maximum 2 ore) și în consecință de o digestie mai rapidă. Din aceste considerente efortul fizic practicat constant constituie un adjuvant esențial în aderarea mai rapidă a diabetului la dieta specifică bolii.

Exercițiile fizice efectuate zilnic ameliorează în mod evident profilul lipidic al diabeticilor insulinoindependenți la care se constată frecvent alterarea concentrației normale a diferitelor fracțiuni a grăsimilor sanguine. În primul rând se constată reducerea VLDL ca urmare a activării lipoproteinlipazei musculare. Aceasta facilitează totodată transferul proteinelor de la suprafața VLDL, particulelor de HDL_3 și transformării lor

în HDL_2. De asemenea are loc o reducere ușoară a LDL col. Ameliorarea profilului lipidic este observată prin desfășurarea diferitelor activități fizice, echivalente cu alergarea a minimum 10—12 mile pe săptămână. Rezultate foarte bune se obțin în cazul alergării pe o distanță de 40 mile pe săptămână.

Un efect mai puțin cunoscut al antrenamentului fizic îl reprezintă reducerea valorilor presiunii arteriale în formele ușoare sau medii ale HTA. Întrucât o mare parte din diabeticii obezi sunt și hipertensivi, iar HTA și diabetul zaharat sunt doi factori de risc aterogeni a căror asociare se potențează practicarea consecventă a mișcării fizice se dovedește și din acest punct de vedere salutară. Efectul hipotensiv este datorat instalării în timp a unor mecanisme hemodinamice, nutriționale, metabolico-endocrine și psihice.

Cele hemodinamice acționează prin scăderea frecvenței cardiace, a rezistenței vasculare periferice și/sau a activității sistemului nervos simpatic. La persoanele antrenate se observă micșorarea rezistenței vasculare periferice datorită unei vasodilatații cronice persistente și unei readaptări a receptorilor de presiune la noile condiții impuse de antrenamentul zilnic. La aceeași categorie de pacienți se constată diminuarea activității sistemului nervos simpatic, obiectivizată prin reducerea concentrației plasmatice a noradrenalinei și exprimată prin scăderea frecvenței cardiace, a debitului cardiac și a tonusului vascular periferic.

Mecanismele nutriționale implicate în scăderea tensiunii arteriale sub influența efortului fizic includ modificarea obiceiurilor alimentare și scăderea ponderală. Datorită creșterii consumului energetic, antrenamentul zilnic induce în timp scăderea în greutate cu condiția păstrării unui aport caloric mai redus față de energia consumată zilnic. Între reducerea ponderală și a valorilor tensiunii arteriale există deja o relație bine stabilită. Chiar dacă bolnavul nu-și micșorează greutatea corporală, apare scăderea valorilor tensionale probabil prin inițierea celorlalte mecanisme hipotensoare amintite. Modificarea obiceiurilor alimentare la practicanții mișcării fizice corelată cu scăderea valorii tensionale constă în creșterea consumului legumelor și fructelor bogate în potasiu (Kaliul are efect vasodilatator miogen), reducerea aportului de sare alimentară și asigurarea unei rații lipidice alcătuite predominant din acizi grași nesaturați (efecte antiaterogene și vasodilatatorii — ultimile prin intermediul prostaglandinelor).

Antrenamentul fizic efectuat zilnic induce și modificări endocrino-metabolice care constau în scăderea concentrației plasmatice de catecolamine și al insulinemiei al căror rol vasoconstrictor este bine cunoscut.

Practicarea exercițiilor fizice în mod consecvent are drept consecință și reducerea stării de încordare psihică care contribuie la menținerea unei presiuni sanguine ridicate.

Efectul hipotensor al practicării mișcării fizice constă în reducerea valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice cu cel puțin 5—10 mm Hg.

Pe lângă diminuarea riscului de îmbolnăvire cardiovasculară, practicarea regulată a exercițiilor fizice reprezintă un factor esențial în creșterea cheltuielilor energetice și implicit în reducerea ponderală. Concomitent se constată ameliorarea toleranței pentru glucide și o îmbunătățire a controlului glicemic.

Scanned with OKEN Scanner

Întrucât pierderile calorice sunt proporționale și cu efortul de a deplasa propria greutate corporală, obezii cheltuiesc mai multe calorii pentru efectuarea aceleiași activități fizice decât persoanele normoponderale. După unele studii se pare că distanța parcursă este mai importantă decât viteza de deplasare. În general se recomandă eforturile fizice de intensitate ușoară sau medie (mersul de jos, alergatul, înotul, vâslitul ușor, ciclismul etc.).

Practicarea de exerciții fizice de către diabeticii insulinoindependenți trebuie făcută sub îndrumarea medicală, întrucât pot apare o serie de complicații cu consecințe negative asupra stării de sănătate (vezi tabelul 11).

TABELUL 11

Riscurile practicării efortului fizic de către diabeticii insulinoindependenți

1. Hipoglicemie (la cei tratați cu sulfamide hipoglicemiante)
2. Hiperglicemie după eforturi fizice foarte intense.
3. Precipitarea sau exacerbarea unor boli cardiovasculare :
   — angina pectorală ;
   — infarctul de miocard ;
   — aritmiile cardiace ;
   — moartea subită.
4. Agravarea sau inadvertența cu complicațiile cronice ale diabetului zaharat.
   Retinopatia proliferativă :
   — hemoragie în corpul vitros
   — dezlipire de retină
   Nefropatia diabetică :
   — crește proteinuria
   Neuropatia periferică :
   — alterări ale țesuturilor moi și articulațiilor
   Neuropatia vegetativă :
   — scăderea răspunsului cardiovascular la efort
   — scăderea capacității aerobice maxime
   — alterarea răspunsului la deshidratare
   — hipotensiune ortostatică.

La pacienții aflați sub tratament cu sulfamide hipoglicemiante, dacă se practică eforturi fizice prelungite și de intensitate crescută, există riscul de a se instala stări hipoglicemice. La aceasta mai poate contribui și neconsumul la timp a hidraților de carbon, situație destul de des întâlnită la subiecții aflați pe tratament hipoglicemiant oral.

Reducerea severă a glicemiei nu are loc dacă obezii se află sub tratament cu biguanide.

Prin contrast cu cele menționate, în cazul eforturilor fizice foarte intense și de scurtă durată se poate instala o creștere rapidă a glicemiei, care persistă mai multe ore după încetarea exercițiilor fizice.

Întrucât diabeticii insulinoindependenți pot prezenta frecvent grade avansate de ateroscleroză, predominant cardiovasculară, recomandarea includerii într-un program de efort fizic trebuie făcută numai după o

Scanned with OKEN Scanner

riguroasă selecție medicală. La bolnavii cu retinopatie diabetică, solicitările fizice moderate sau intense sunt contraindicate, întrucât pot induce hemoragii în corpul vitros sau dezlipire de retină. De asemenea, trebuie avut în vedere că în cazul existenței nefropatiei, evoluția acesteia poate fi agravată datorită creșterii proteinuriei. Pe de altă parte, lipsa sensibilității dureroase în cadrul neuropatiei diabetice periferice poate fi cauza în timpul practicării anumitor exerciții fizice a lezării tegumentelor membrelor inferioare (risc de ulcerații trofice) sau alterării integrității articulare. Dacă se asociază și neuropatia vegetativă, capacitatea de efort a bolnavilor diminuă considerabil, întrucât scade posibilitatea creșterii frecvenței cardiace și a capacității aerobe proporțional cu solicitările fizice.

Limitarea desfășurării acestora survine și ca urmare a existenței hipotensiunii arteriale care face în cazurile severe din pacient un dependent de cei din jur.

Printr-o selecție riguroasă a bolnavilor și o adaptare individuală a efortului fizic (exceptând situațiile în care antrenamentul este contraindicat), în cele mai multe cazuri riscul instalării unor complicații poate fi evitat.

INSULINOTERAPIA

Insulinoterapia reprezintă o modalitate de echilibrare eficientă a tulburărilor metabolismului glucidic, lipidic și proteic alterate în diabetul zaharat insulinodependent. Deși se folosesc în prezent peste 300 de tipuri de preparate insulinice, nu s-a reușit încă evitarea instalării complicațiilor bolii și a restricției privind modul de viață și alimentație. Se depun în continuare eforturi pentru găsirea unor modalități de optimizare a controlului glicemic prin utilizarea anumitor tipuri de insulină, prin îmbunătățirea modului lor de administrare sau prin realizarea transplantului viabil de celule beta-pancreatice.

PREPARATELE INSULINICE

Insulinele comerciale diferă între ele prin origine, puritate, concentrație și durată de acțiune.

Origine

Insulinele folosite sunt animale (bovine și porcine) și umane. Diferența structurală este reprezentată de natura unor aminoacizi și a poziției acestora în lanțurile A și B ale insulinei (tabelul 12).

Insulinele animale de porc și bovine sunt larg întrebuințate în lume. Cea mai apropiată ca structură de insulina umană este cea porcină (în B 30, are în loc de treonină, alanină), însă nu există posibilități ca ea să

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 12

Diferențele în secvența aminoacizilor dintre insuline bovine, porcine și umane

	Lanțul A	Lanțul B	
	A 8	A 10	B 30
Bovine	alanină	valină	alanină
Porcine	treonină	izoleucină	alanină
Umană	treonină	izoleucină	treonină

satisfacă cantitativ necesitățile comerciale. Din acest motiv, majoritatea insulinelor provin din pancreasul bovinelor, cu toate că sunt mai antigenice prin prezența a trei aminoacizi diferiți de insulină umană.

Insulinele umane au fost elaborate în scopul de a elimina factorul de antigenicitate reprezentat de diferența structurală între insulina animală și cea umană, ceea ce are consecințe importante asupra răspunsului imunologic umoral. Astfel s-a constatat că titrul anticorpilor antiinsulinici este mai redus după administrarea insulinelor umane comparativ cu cele animale. Insulina umană a fost obținută fie prin semisinteză pornind de la insulina de porc la care se înlocuiește alanina din poziția 30 a lanțului B cu treonina (prin conversie enzimatică), fie prin inginerie genetică (se introduc în plasmidele sușei K 12 a E. coli gene ce conțin informația genetică a lanțurilor insulinice umane A și B ; plasmidele nou programate se multiplică în celula gazdă ; pentru a se obține mari cantități de insulină celulele gazdă se cultivă prin fermentație).

Puritatea insulinică

Primele tipuri de insulină conțineau un grad crescut de impurificare determinat de prezența asociată a diferite fracțiuni proteice, provenite din procesul de extracție. Alături de antigenicitatea structurală a insulinelor animale, aceste fracțiuni erau responsabile de instalarea alergiei locale sau generalizate, iar uneori a insulinorezistenței. De aici a pornit și necesitatea purificării biochimice și antigenice a insulinei.

Purificarea biochimică a insulinelor de porc și bovine s-a realizat inițial prin metoda cristalizării repetate. Întrucât persistau multiple fracțiuni contaminate, s-a trecut la purificarea prin filtrare pe gel și mai recent prin combinarea filtrării pe gel cu purificarea cromatografică pe coloane schimbătoare de ioni. Prin combinarea acestor ultime două procedee s-au obținut insuline înalt purificate (contaminanți < 1 ppm) care previn în mare parte și ameliorează alergia la insulină, lipodistrofiile și insulinorezistența.

Insulinele umane au aceeași puritate biochimică ca și insulinele animale înalt purificate, deși unele dintre ele sunt chiar mult mai pure, fiind obținute prin cromatografie în fază lichidă. Insulinele cu grad înalt de purificare sunt cunoscute și sub denumirea de monocomponente.

Purificarea antigenică a insulinelor constă în obținerea de insuline umane (după metodele indicate mai sus) care nu mai prezintă diferențe structurale față de insulina umană naturală. De aici rezultă și un grad mai redus de imunoreactivitate.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația insulinică

Preparatele insulinice comercializate în prezent au o concentrație diferită a cantității de insulină pe mililitru de soluție : 100 u/ml ; 80 u/ml și 40 u/ml. Din cauza diferențelor existente, trecerea de la o concentrație la alta poate să ducă la greșeli de dozaj în absența corecției corespunzătoare. În S.U.A. predomină insulinele de 100 u/ml, iar în unele țări din Europa, inclusiv în țara noastră, cele de 40 u/ml.

Durata de acțiune

In funcție de durata de acțiune, preparatele insulinice se împart în trei categorii : cu acțiune rapidă, cu acțiune intermediară ; cu acțiune lentă și ultralentă.

Insulinele cu acțiune rapidă se pot administra intravenos, intramuscular sau subcutanat. Calea i.v. permite intrarea în acțiune a insulinei în decurs de câteva minute, are o acțiune maximă după 30 de minute și își termină efectul după 1—1,5 ore. Calea i.m. permite intrarea în acțiune a insulinei în decurs de aproximativ 15 minute și își epuizează eficiența în decurs de aproximativ 2—3 ore. Calea s.c. permite insulinei să intre în acțiune după 15—30 minute având un efect hipoglicemiant maxim la 2—4 ore după administrare și finalizându-și acțiunea după 6—8 ore.

In tabelul nr. 13 sunt prezentate o parte din cele mai răspândite preparate de insulină cu acțiune rapidă. Menționăm că, exceptând insulina cristalină, celelalte sunt produse înalt purificate.

TABELUL 13

Preparate de insulină cu acțiune rapidă

Preparatul	Firma producătoare	Administrare subcutanată		
		Începutul acțiunii	Acțiunea maximă	Durata (ore)
Insulină cristalină (bovină)	autohtonă	1/2	2—4	6—8
Actrapid MC	Novo	1/2	1—3	6—7
Iletin I, II (bovină, porcină)	Eli Lilly	1/2	2—4	6—8
Actrapid HM (umană)	Novo	1/2	1—3	6—7
Novolin R (umană)	Squibb-Novo	1/2	2—3	6—7
Humulin R (umană)	Eli Lilly	1/4	1—3	6—8

Insulinele cu acțiune intermediară au fost concepute pe de o parte, pentru a permite confortul bolnavului de a-și diminua numărul de injecții zilnic, iar pe de altă parte, pentru a asigura o impregnare insulinică bazală pe care să se ajusteze cantități suplimentare de insulină ra-

Scanned with OKEN Scanner

pidă înaintea meselor. Prelungirea acțiunii insulinei se obține reducând solubilitatea acesteia la *p*H-ul fiziologic. Acest lucru se realizează prin mai multe metode : fixarea de insulină a unor proteine bazice (ex. protamina din insulinele NPH), prin adăugarea la prepararea insulinei a unor cantități suplimentare de zinc (ex. insulinele lente) sau prin adaosul de compuși cationici organici (ex. globulina sau 1,3-bis-4 amino-2 metil-6 quinolil uree). Ultima metodă este în prezent abandonată.

Insulinele cu acțiune intermediară se administrează numai pe cale subcutanată. Ele intră în acțiune după aproximativ 1—2 ore, ating un maximum de eficacitate la 2—12 după administrare și își epuizează activitatea în 12—24 ore. Redăm în tabelul 14 câteva exemple din această categorie de insuline. O mențiune aparte trebuie făcută asupra insulinelor premixate, recent introduse în arsenalul terapeutic. Ele sunt compuse din insulină cu acțiune rapidă și prelungită, aflate în proporții diferite, fără a se depăși din partea insulinei rapide maximum 50% din totalul existent. Cu cât cantitatea de insulină rapidă este mai mare, cu atât efectul inițial este mai puternic, dar scade din eficiența insulinei prelungite fără ai diminua însă durata de acțiune. Redăm în tabelul 15 câteva tipuri de astfel de insuline.

TABELUL 14

Preparate de insulină cu acțiune intermediară

Preparatul	Firma producătoare	Începutul acțiunii (ore)	Acțiunea maximă (ore)	Durata (ore)
Semilentă MC (porcină)	Novo	1,5	5—10	12—16
NPH Iletin I, II (porcină)	Eli Lilly	1—2	6—12	18—26
Insulin NPH* (porcină)	Squibb-Novo	2	6—12	18—24
NPH Insulin (porcină)	Nordisk (SUA)	2	6—12	18—24
Humulin N (umană)	Eli Lilly	0,5	3—10	18—20
Insulatard HM (umană)	Novo	1,5	4—12	18—24

* NPH = Neutral — Protamin — Hagedon.

Insulinele cu acțiune lentă și ultralentă au fost concepute în aceleași scopuri ca și cele intermediare, iar efectul retard se datorează înglobării în procesul de fabricație a unor cantități suplimentare de zinc. Ele își încep acțiunea hipoglicemiantă după 2—3 ore, au maximum de acțiune

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 15

Exemple de insuline premixate cu acțiune intermediară

Preparatul	Firma producătoare	Începutul acțiunii (ore)	Maximum (ore)	Durata (ore)
Humulin M_1 (10%/90%)	Eli Lilly	1/2	1,5—9	16—18
Humulin M_2 (20%/80%)	Eli Lilly	1/2	1—9,5	14—16
Humulin M_3 (30%/70%)	Eli Lilly	1/2	1—8,5	14—15
Humulin M_4 (40%/60%)	Eli Lilly	1/2	1—8	14—15
Mixtard 10 (10%/90%)	Novo	1/2	2—8	24
Mixtard (20%/80%)	Novo	1/2	2—8	24
Mixtard (30%/70%)	Novo	1/2	2—8	24
Mixtard 40 (40%/60%)	Novo	1/2	2—8	24
Mixtard 50 (50%/50%)	Novo	1/2	2—8	24

după 8—16 ore epuizându-și efectul după 24—36 ore. Câteva din preparatele insulinice incluse în această categorie sunt prezentate în tabelul 16.

TABELUL 16

Insuline cu acțiune lentă și ultralentă

Preparatul	Firma producătoare	Începutul acțiunii (ore)	Acțiunea maximă (ore)	Durata (ore)
Monotard MC (porcină)	Novo	2,5	7—15	24
Lente MC (porcină)	Novo	2,5	7—15	24
Lente Iletin I, II (porcină)	Eli Lilly	1—3	6—12	18—26
Humulin L (umană)	Eli Lilly	2	3—18	24
Novolin L (umană)	Squibb-Novo	2	8—12	24
Ultralente MC (porcină)	Novo	4	10—30	36
Ultratard HM (umană)	Novo	4	8—24	28

Menționăm că insulinele lente și ultralente se administrează numai pe cale subcutanată. De asemenea, trebuie specificat că întrucât insulinele cu acțiune prelungită au practic o durată de acțiune mai mică decât cea teoretică și există totodată variații individuale, în cazul insulinelor intermediare se aplică administrarea de două ori pe zi, iar uneori, în funcție de particularitatea cazului, se poate recurge la administrarea în același mod și a insulinelor lente.

Scanned with OKEN Scanner

STABILIZAREA ȘI CONSERVAREA PREPARATELOR INSULINICE

Datorită naturii sale polipeptidice, insulina este o moleculă susceptibilă a se denatura, fie prin ruptura legăturilor necovalente, fie prin dezaminare. Consecința acestor fenomene o reprezintă diminuarea duratei de conservare și o pierdere a activității sale biologice. Aspectele menționate capătă o importanță și mai mare, în condițiile în care se impune obținerea de insuline stabile pentru a fi utilizate în pompele de insulină, implantabile.

Din punct de vedere al conservării chimice, insulina își menține solubilitatea la un *p*H acid (3—3,5). Aciditatea crește stabilitatea fizică, fapt esențial în utilizarea de lungă durată cum este cea din pompele de insulină. Pe de altă parte însă, aciditatea diminuă activitatea biologică (—20% în decurs de 500 zile), datorită dezaminării insulinice. În mediul alcalin, insulina este denaturată, motiv pentru care se contraindică administrarea sa în soluțiile alcalinizante utilizate în terapia cetoacidozelor diabetice sau pe cateter în cursul perfuzării acestor soluții.

Stabilitatea insulinei poate fi afectată și de diverși factori fizici. Astfel, temperaturile ridicate, variațiile semnificative și bruște ale temperaturii, congelarea și decongelarea alterează insulina. Ea trebuie stocată la o temperatură de 2—8°C putând astfel rezista aproape 30 de luni. Dacă răcirea nu este posibilă, flaconul poate fi păstrat și nerefrigerat atâta timp cât este menținut la o temperatură cât mai scăzută.

Pacienții care își petrec concediul și nu au posibilitatea de a-și conserva optim insulina, o pot lăsa la temperatura camerei (maximum 25°C) timp de o lună, fără a se produce vreo scădere semnificativă a potențialului său hipoglicemiant. Lumina inactivează hormonul, motiv pentru care flacoanele de insulină trebuie păstrate în ambalajul lor.

ASPECTE FARMACOKINETICE ALE INSULINOTERAPIEI

Studiile farmacokinetice efectuate în ultimii 10 ani indică o mare variabilitate a absorbției insulinice interindividuale (între 30—40%) și intraindividuală (la același individ de la o zi la alta cu aproximativ 25%). Principalii factori implicați în influențarea absorbției insulinice sunt redați în tabelul 17.

Menționăm în continuare principalele aspecte biofarmacoterapeutice.

Insulinele cu acțiune rapidă în momentul când sunt injectate sunt reprezentate de mixturi, necovalente de monomeri, dimeri, tetrameri și posibile alte asocieri cu grad mai înalt de complexitate. La *p*H-ul fiziologic, în locul de injectare, forma predominantă este reprezentată de hexameri în timp ce în sânge insulina apare ca monomer. Aceasta din urmă este rezultanta disociației hexamerilor până la dimeri și monomeri, forme ce pot traversa peretele capilar. În plasmă dimerii se transformă în monomeri. Perioada de disociație de la formele insulinice complexe la cele simple coincide în mare parte cu timpul scurs până la intrarea în acțiune a insulinei.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 17

Principalii factori implicați în absorbția insulinei

Preparatul insulinic	Modul de administrare	Diferența între locurile de administrare	Factori cu influență locală
Insuline rapide, cu efect prelungit și mixate Doza Concentrația Volumul Originea (specia)	Injecții cu ace prin jet ace pulverizatoare numărul depozitelor insulinice Infuzii	Calea subcutanată Calea intramusculară Profunzimea injectării Reg. anatomică Prezența lipodistrofiei	Temperatura Exercițiul fizic Masajul Nivelul glicemic Neuropatia Serurile alcaline Fumatul Adiția unor factori hiperemici locali (PGE, fentolamina, Aprotin) Degradarea insulinică locală Cetoacidoză

Pornind de la observațiile făcute, s-au introdus recent analogi monomerici ai insulinei care se absorb de 2—3 ori mai repede decât insulinele convenționale, tocmai datorită inexistenței fazei de disociație.

Insulinele cu acțiune prelungită au un timp de latență mai mare până la intrarea în acțiune, datorită existenței zincului sau protaminei care încetinesc disoluția. Cu cât dimensiunile particulelor complexelor insulinice sunt mai mari, cu atât disoluția este mai lentă.

Mixturile insulinice între formele rapide și cele prelungite pot avea unele consecințe biofarmaceutice. Astfel, asocierea insulinelor rapide cu cele lente reduc efectul primelor, probabil datorită interacției cu surplusul de zinc existent în insulinele lente, aspect însă neîntâlnit în cazul combinării cu insulinele NPH (în loc de zinc conțin protamină). Aspectul menționat are consecințe clinice minore, sau chiar negate de unele studii. Insulinele NPH asociate celor rapide produc *in vitro* o fixare temporară a ultimelor, într-o proporție crescută cu protamina, ceea ce reduce intensitatea efectului hipoglicemiant inițial. Prin contrast, insulinele NPH umane asociate cu cele umane rapide (70/30) au același efect ca și atunci când sunt administrate separat. Explicația este dată de cantitatea redusă de protamină pe care acestea o conțin.

Dozele insulinice cu cât sunt mai mari, cu atât reduc mai mult absorbția hormonului și prelungesc totodată durata de acțiune a acestuia. La concentrații egale, viteza de resorbție este cu atât mai lentă, cu cât volumul ei este mai important. Astfel, demiresorbția subcutanată a 8 unități de NPH este de 7 ore, în timp ce pentru o doză de 25 unități este de 12 ore. Acest fenomen explică durata prea scurtă a insulinelor intermediare în cursul nopții, dacă între doza din timpul zilei ce echilibrează bine curba glicemică și cea de seară este o discrepanță prea mare.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația preparatelor insulinice este în relație de inversă proporționalitate cu gradul de absorbție hormonală. Fenomenul este lipsit de consecințe practice notabile la trecerea de pe 40 u/ml la 100 u/ml.

Originea insulinelor are caracteristici farmacokinetice interesante. Insulinele umane rapide se absorb mai rapid decât cele porcine (probabil datorită unei solubilități mai mari în apă sau unei tendințe mai scăzute de a se asocia în hexameri), dar din punct de vedere clinic, diferența este neglijabilă. Fenomenul este similar și în cazul insulinelor NPH. În cazul insulinelor cu acțiune prelungită pe bază de zinc, cele umane se absorb considerabil mai repede decât cele bovine, însă similar celor porcine.

Metoda de injectare influențează evident absorbția insulinică. Ea este mult mai crescută în cazul asigurării unei bune dispersări subcutanate (ace „pulverizatoare", dispozitive cu jet — ex. vitajet) decât prin injectarea subcutanată clasică (cu ace obișnuite). De asemenea, absorbția este mai crescută când cantitatea injectabilă se repartizează concomitent în mai multe depozite subcutanate. Infuzia subcutanată continuă de insulină permite o absorbție rapidă a cantităților administrate.

Calea de administrare este în afara tipului de preparat insulinic folosit, cel mai important factor cu implicații marcate asupra absorbției insulinei. Ea reflectă de fapt rolul vascularizației în modularea kineticii insulinei. Insulina se poate administra pe cale intranazală, intraperitoneală, intramusculară și subcutanată. Recurgându-se la calea intranazală și intraperitoneală, absorbția insulinică este mult mai rapidă decât în cazul folosirii căii intramusculare și intravenoase. Administrarea intravenoasă și intraperitoneală ca terapie de fond se aplică foarte rar când necesarul insulinic subcutanat este foarte ridicat. Deși prin recurgerea la aceste două căi se obține un profil insulinic mult mai fiziologic, din punct de vedere practic nu pot fi aplicate încă decât la un număr restrâns de bolnavi.

Calea intravenoasă este folosită, cu excepția unor pacienți prezentând probleme terapeutice speciale (ex. diabetul instabil refractar formelor convenționale de terapie), doar pentru perioade scurte de timp (risc de tromboză vasculară, suprainfecții etc.). Infuzia regulată de insulină permite un bun control glicemic. Întrebuințarea acestei căi mai este aleasă până la echilibrarea metabolică a bolnavului în cazul decompensărilor acidobazice ale diabetului zaharat.

Calea intraperitoneală a suscitat un interes deosebit ca posibilitate de administrare a insulinei, datorită faptului că aceasta din urmă ajunge la ficat pe cale portală (se respectă astfel modelul fiziologic al distribuției insulinice), iar suprafața mare a peritoneului oferă o rapidă dispersie și absorbție insulinică. Totodată, implantarea unei canule pentru infuzie se poate realiza pe termen lung fără riscul trombozei vasculare. Calea intraperitoneală nu poate fi însă folosită practic decât la un număr restrâns de pacienți.

Calea intranazală poate fi folosită pentru administrarea insulinică numai dacă aceasta din urmă este mixată de factori ce înlesnesc absorbția transmucoasă (acizii biliari și derivații lor, eteri de polioxietilen și acidic fusidic). Numai în astfel de condiții se obțin cantități suficiente de insulină care să pătrundă în sistemul circular. Din insulina administrată, doar o parte intră în sânge, la nivelul mucoasei rămânând mari cantități de insulină neabsorbită. De aceea pentru a obține un efect te-

Scanned with OKEN Scanner

rapeutic este necesar a se administra mari cantități de insulină, biodisponibilitatea acesteia variind între 10—30%. Restul de insulină neutilizată este antrenată de mișcările ciliare și dirijată spre nazofaringe de unde este îndreptată spre tubul digestiv. Acțiunea hipoglicemiantă durează o oră, însă efectul este variabil, depinzând de gradul de absorbție. Acesta este în general neuniform, fiind influențat de condiția mucoasei nazale în perioada administrării insulinice. Deși absorbția rapidă a insulinei pe această cale o face indicată în perioada premergătoare meselor, utilitatea clinică este limitată de variabilitatea efectului hipoglicemiant și de alterarea potențială a mucoasei nazale de către substanțele adjuvante cu care este mixată insulina.

Calea intramusculară se consideră a asigura o mai bună absorbție a insulinei decât cea administrată subcutanat la nivelul membrelor inferioare și brațelor. Absorbția este însă comparabilă în cazul administrării subcutanat periombilicale. Calea intramusculară nu reprezintă o modalitate de abord de rutină, fiind folosită doar în cazul cetoacidozelor și la pacienții cu un necesar subcutanat mare de insulină.

Calea subcutanată reprezintă cea mai abordabilă cale de administrare a insulinoterapiei. Deși se creează mari variații ale profilului plasmatic al insulinei la același individ de la o zi la alta cât și între diverși bolnavi, există o serie de modalități prin care acesta poate fi îmbunătățit. Redăm în tabelul 18 o parte din cauzele frecvente care modifică farmacokinetica insulinoterapiei subcutanate și sugestiile de corijare a problemelor apărute.

Profunzimea injectării este esențială în atingerea scopurilor terapeutice propuse. În cazul administrării perpendiculare cu ace de 12—13 mm lungime, este foarte probabil a se atinge țesutul muscular și implicit a se imprima o absorbție mai rapidă a insulinei, comparativ cu cea pe cale subcutanată. Injectarea intramusculară este utilă când se urmărește atingerea unor insulinemii rapide necesare echilibrării acidocetozelor diabetice incipiente sau moderate. În cazul administrării subcutanate absorbția este mult mai rapidă la persoanele slabe față de cele supraponderale.

Regiunea anatomică influențează evident absorbția insulinică. Aceasta din urmă se face rapid din regiunea abdominală, intermediar din brațe și lent din membrele inferioare și fese. Rotația întâmplătoare între diverse zone creează oscilații ale absorbției insulinice neadecvate obținerii unui profil insulinemic corespunzător cerințelor cotidiene ale bolnavului. Menționăm că în cazul regiunii abdominale, absorbția este mai rapidă din zona superioară decât din cea inferioară.

Lipodistrofia zonală imprimă un ritm lent absorbției insulinice, motiv pentru care aceste regiuni trebuie evitate a fi folosite ca locuri de injectare s.c.

Temperatura modifică de asemenea farmacokinetica insulinei injectate. Dacă există o ambianță termică ridicată (ex. în perioada practicării saunei) sau o creștere a temperaturii regiunii injectate (ex. în timpul băilor fierbinți), se constată o accelerare a absorbției insulinei. Frigul are un efect contrar.

Activitatea fizică crește absorbția insulinică, îndeosebi când zona în care s-a administrat insulina este localizată în apropiere de musculatura

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 18

Cauze posibile ale modificării farmacokitenicii insulinoterapiei subcutanate și sugestii de ameliorare ale profilului plasmatic al insulinei

Cauze	Măsuri terapeutice
Administrarea de preparate insulinice neadecvate creării unei insulinemii bazale și prandiale	Utilizarea de insulină cu acțiune rapidă (injectată preferabil prin jet sau cu ace „pulverizatoare"; aplicarea locală a masajului) înainte de mese și de insulină cu acțiune prelungită (sau perfuzie s.c. continuă de insulină) pentru asigurarea unei insulinemii bazale adecvate
Neadministrarea la timp a insulinei pentru a acoperi glicemiile prandiale	Administrarea insulinei rapide cu 30—60 minute preprandial
Injectarea insulinei în zone neadecvate	Injectarea insulinei cu acțiune rapidă în zone cu absorbție crescută (abdomen) și a insulinei prelungite în zone cu absorbție mai scăzută (picioare, fese)
Rotația întâmplătoare a zonelor de injectare	Schimbarea zonelor se face conform țelului propus
Injectarea perpendiculară a insulinei cu posibilitatea administrării accidentale i.m.	Injectarea s.c. se face în pliul cutanat
Prezența lipohipertrofiei	Evitarea prin palpare a locurilor de consistență anormală
Ignorarea unor factori adjuvanți cu rol în modificarea absorbției insulinice	Evitarea unor schimbări marcate a temperaturii ambiante și a gradului de efort fizic imediat după injectare

supusă efortului fizic (ex. tenisul pentru brațe și ciclismul pentru coapse). Efectul activităților fizice este mai puțin evident în cazul injectării insulinei în regiunea abdominală.

Masajul regiunii în care s-a injectat insulina imediat după administrarea acesteia îmbunătățește circulația locală și crește absorbția hormonală.

Nivelul glicemic modifică fluxul vascular subcutanat. Hiperglicemia moderată este responsabilă de vasodilatație, pe când hiperglicemia severă ca și hipoglicemia induc vasoconstricție.

Cetoacidoza accelerează aparent resorbția insulinică.

Fumatul induce vasoconstricția microcirculației periferice datorită influenței nefaste a nicotinei și descărcării de catecolamine. Astfel, prin fumarea unei țigarete se încetinește cu aproximativ 50% resorbția insulinică timp de 30 de minute.

Scanned with OKEN Scanner

Neuropatia diabetică crește absorbția insulinică la cei cu scăderea sensibilității vibratorii.

Serurile alcaline îmbunătățesc absorbția locală a insulinei în cazul administrării lor la pacienții cu concentrație redusă a bicarbonatemiei.

Degradarea insulinică locală ca factor implicat în modificarea importantă a kineticii insulinei se întâlnește la un număr extrem de redus de bolnavi (cei care necesită peste 120 u/zi).

Kinetica insulinei circulante. Exceptând insulinele umane care se asociază unui titru extrem de scăzut de anticorpi antiinsulinici, celelalte insuline în proporție inversă cu gradul lor de purificare induc elaborarea de anticorpi care au în funcție de concentrația existentă, un rol în modificarea kineticii insulinei administrate. Prezența lor alterează disponibilitatea insulinei plasmatice, întrucât o parte din aceasta este legată reversibil de anticorpi. Prin aceasta se formează depozite circulante de insulină ce duc la împiedicarea desfășurării activității ei biologice. Desfacerea impredictibilă a legăturilor dintre insulină și anticorpi poate duce uneori la instalarea hipoglicemiilor. În marea majoritate a cazurilor, prezența anticorpilor antiinsulinici are însă foarte reduse sau absente consecințe clinice.

Un alt aspect al kineticii insulinei administrate exogen îl reprezintă degradarea și excreția ei. Aproximativ 60—80% din insulina injectată este metabolizată hepatic și 10—20% la nivel renal (2/3 este filtrată glomerular și inactivată în momentul resorbției insulinei, iar 1/3 este metabolizată postglomerular și în vasele peritubulare). Un procent mic este degradat la nivelul țesuturilor periferice (îndeosebi în țesutul muscular și adipos). Menționăm că în cazul instalării uremiei, insulinemia crește datorită scăderii degradării sale renale și diminuării metabolizării insulinei în alte țesuturi asupra cărora se exercită efectele toxice ale produșilor acumulați în insuficiența renală avansată.

CONDUITA PRACTICĂ INSULINOTERAPICĂ

Instituirea insulinoterapiei este un act cu implicații multiple asupra diabeticilor, solicitând, pe de o parte o colaborare mai strânsă cu cadrele medicale, iar pe de altă parte o accentuare aparentă a restricțiilor, cu obligativitatea controlului glicemic periodic și luarea uneori a deciziei terapeutice de către pacient după o educație sanitară prealabilă a acestuia. Date fiind aspectele complexe pe care le antrenează insulinoterapia, aceasta se introduce cazurilor strict selecționate.

INDICAȚIILE INSULINOTERAPIEI

Tratamentul insulinic se prescrie în situațiile clinice prezentate în tabelul 19. O mențiune aparte trebuie făcută asupra insulinelor monocomponente și îndeosebi a celor umane care, datorită potențialului lor imunoreactiv redus, le fac utile (îndeosebi pe ultimele) în diabetul juvenil, femeilor diabetice ce planifică o sarcină, persoanelor cu insulinorezistență, bolnavilor cu necesar inconstant de insulină, diabeticilor nou descoperiți, celor cu reacții alergice la insulină și lipodistrofii.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 19

Indicațiile insulinoterapiei

Diabetul zaharat necompensat metabolic prin dietă și hipoglicemiante orale
Complicațiile metabolice acute (acidocetoze, coma hiperosmolară)
Diabetul zaharat asociat stării de graviditate
Decompensarea diabetului secundară infecțiilor, intervențiilor chirurgicale, accidentelor cardiovasculare, corticoterapiei
Contraindicația hipoglicemiantelor orale (îndeosebi insuficiență hepatică și renală severă)
Prezența complicațiilor degenerative (retinopatie, neuropatie, nefropatie) ce impun instituirea unui bun echilibru metabolic

CONTRAINDICAȚIILE INSULINOTERAPIEI

Administrarea insulinei este contraindicată în cazul obținerii unui echilibru metabolic bun prin dietă asociată sau nu antidiabeticelor orale.

Ea nu se prescrie de asemenea în cazul prezenței hipoglicemiilor.

ALEGEREA PREPARATULUI INSULINIC

Alegerea preparatului insulinic se face în funcție de proprietățile preparatului (cu acțiune rapidă, intermediară sau lentă ; de origine animală sau umană etc.) și de forma clinică a bolii (diabet zaharat nou descoperit, cetoacidozele diabetice, diabet complicat cu microangiopatie etc.).

În cazul complicațiilor metabolice acute (acidocetozele diabetice, comele hiperosmolare, acidoza lactică) se întrebuințează întotdeauna numai insulină cu acțiune rapidă de genul insulinei cristaline, actrapidului etc.

Prezența fenomenelor alergice, locale sau generalizate (după insulină cristalină), de insulinorezistență sau lipoatrofie implică utilizarea insulinelor umane. În lipsa acestora se recurge la insulinele monocomponente animale care răspund însă numai parțial tuturor situațiilor menționate.

Diabetul juvenil și al adultului tânăr se tratează preferabil cu insuline umane (riscul imunoreactiv este minim), iar în lipsa acestora cu insuline monocomponente animale.

Decompensările diabetului prin infecții și traumatisme sau intervențiile chirurgicale necesită tratament cu insuline cu acțiune rapidă preferabil din categoria monocomponentelor animale sau celor umane.

În perioada preconcepțională, a gravidității și a lactației se recomandă insuline umane, administrate în mai multe prize.

STABILIREA DOZELOR INSULINICE

Stabilirea dozelor insulinice este dificil a fi apreciată corect de la început, dată fiind multitudinea factorilor ce intervin în modularea răspunsului glicemic (vezi tabelul 20).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 20

Estimarea necesităţilor insulinice

Circumstanţe	Sensibilitate la insulină crescută	Sensibilitate la insulină scăzută
Greutatea corporală	normo- sau subponderal	suprapondere sau obezitate
Vârsta	foarte tânăr sau vârstnic	vârsta medie
Boli intercurente	absente	prezente
Activitatea fizică	crescută	redusă sau absentă
Sarcină	prezentă (în prima jumătate a sarcinii)	prezentă (în a doua jumătate a sarcinii)
Funcţia cortico-suprarenală	scăzută	crescută
Terapia insulinică anterioară	nu	da
Insuficienţa renală cronică	da	nu

Acestora li se adaugă valoarea hiperglicemiei şi potenţialul insulinosecretor endogen (estimat prin valoarea peptidului C — nu întotdeauna posibil de analizat ; totuşi, în diabetul juvenil insulinosecreţia endogenă este aproape nulă, putând însă persista într-o proporţie consistentă în diabetul adultului tânăr). Clasica apreciere a dozelor prin administrarea unei unităţi de insulină la fiecare 2 g de glucoză din urină este ireală, inutilă şi de aceea, abandonată.

Tratamentul trebuie început cu doze prudente, capabile să evite în cele mai multe situaţii instalarea hipoglicemiilor. O dată iniţiată terapia insulinică, chiar dacă dozele sunt mult mai mici decât necesarul optim, evoluţia curbei glicemiei este întotdeauna favorabilă. Se începe atât în cazul adulţilor cât şi al copiilor, cu doze de aproximativ 0,2—0,5 U/kg corp. Corecţiile ulterioare ale cantităţii de insulină se fac proporţional cu nivelul glicemiilor din sângele recoltat de 2—4 ori pe zi. S-au încercat până în prezent mai multe scheme algoritmice de dozaj insulinic, fără a se putea găsi vreuna care să satisfacă pe deplin cerinţele practicii medicale. Redăm în tabelul nr. 21, câteva dintre acestea.

În estimarea corectă a dozelor insulinice trebuie ţinut seama de unele aspecte privind persistenţa hiperglicemiei postprandiale. În afara insuficienţei insulinizării, este posibilă administrarea insulinei rapide prea aproape de perioada alimentaţiei, instalarea efectului Sömögyi sau fenomenului zorilor etc. Aprecierea dozajului insulinic şi a reglării acestuia se poate face şi recurgând la analiza glicozuriei. Metoda este mai puţin fezabilă şi cere mai mult timp pentru a furniza informaţiile necesare modelării necesarului insulinic. Se începe cu 10—20 unităţi de NPH sau insulină lentă, determinându-se de patru ori pe zi glicozuria (înainte de mesele principale şi la culcare) şi o dată pe săptămână glicemia. Dacă toate testele de urină indică 1—2 g%, doza de insulină de dimineaţa

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 21

Sugestii algoritmice de dozaj insulinic

I.

1. Se începe cu o o doză inițială de 0,2—0,5 U/kg/corp de insulină NPH sau lentă administrată înaintea mesei de dimineață
2. În zilele următoare se crește doza dinaintea micului dejun, ținând cont de glicemia de dimineață, după cum urmează :
   a) se suplimentează cu 1 unitate de insulină pentru fiecare valoare a glicemiei ce depășește cu 20 mg % glicemia à jeun de 1 40 mg % (ex. dacă glicemia à jeun este de 260 mg % se adaugă 6 unități de insulină)
   b) când doza de dimineață atinge 50 U sau în perioada dinaintea mesei de seară se instalează o hipoglicemie (în absența abaterilor alimentare sau a excesului de efort fizic), atunci se scade din doza insulinei de dimineață o cantitate de 20% care se adaugă înaintea mesei de seară. Această din urmă doză se ajustează în cazul în care este nevoie, cu 1 U pentru fiecare valoare glicemică de 10 mg% ce depășește glicemia à jeun de 140 mg%.
3. În cazul în care glicemia de dimineață rămâne crescută, deși doza de insulină NPH sau lentă s-a crescut considerabil (uneori egală sau chiar mai mare ca doza de dimineață), se recomandă următoarele atitudini terapeutice :
   a) excluderea fenomenului Sömogyi și a fenomenului zorilor prin monitorizarea glicemiei între 2 și 6 noaptea, timp de 3 zile ;
   b) dacă apare hipoglicemie, se reduce doza de seară cu 5—10%, iar dacă se constată tendință la hiperglicemie, se administrează doza de seară înainte de culcare ;
   c) dacă glicemia de dimineață a fost optimizată, se repetă monitorizarea glicemică nocturnă pentru a confirma absența hipo- sau hiperglicemiilor
4. Când glicemia à jeun a fost optimizată folosind metodele descrise mai sus, hiperglicemia dinaintea mesei de prânz și seară se tratează mixând insulină rapidă (câte 1 U la fiecare 30 mg% ce depășesc 140 mg%) cu insuline cu acțiune prelungită. Se adaugă de asemenea insulină rapidă înaintea mesei de dimineață prin tatonare în funcție de creșterea glicemică (1 u de insulină scade glucoza cu aproximativ 36 mg %)
5. În cazul instalării unor hipoglicemii, se scade din doza de NPH sau insulină rapidă cu 2—4 u, dacă nu au survenit în prealabil schimbări în regimul alimentar sau regimul de activitate fizică.

II.

1. La un adult subponderal, fără cetoacidoză, se începe cu o doză de 0,3 u/kg corp de insulină lentă, la care se adaugă, în funcție de valorile glicemice preprandiale (dimineața, la prânz și seara) insulină cu acțiune rapidă. Se estimează că 1 U de insulină scade glicemia cu aproximativ 36 mg% (2 mmol/l). În zilele următoare se adaptează progresiv și doza de insulină lentă
2. La diabeticii subponderali fără rezerve insulinice endogene (peptidul C absent), dozele variază între 0,5—1 U/kg corp/zi repartizate în două doze (2/3 dimineața și 1/3 seara). Fiecare doză se compune din 1/3 insulină rapidă și 2/3 insulină intermediară
3. La adolescent, nevoile de insulină sunt crescute, putând atinge 1—1,5 U/kg corp

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 21 (continuare)

4. În cazul aportului suplimentar de glucide, la un diabetic bine echilibrat metabolic, se crește insulina preprandială cu 1 U la 10 g de glucide
III.
1. Se începe cu 6—10 u de insulină intermediară în două prize
2. La majoritatea pacienților, simptomele se ameliorează după 3—4 zile, deși nivelul glicemic poate rămâne ridicat
3. Se ajustează treptat dozele de insulină intermediară, asociindu-se și insulină cu acțiune rapidă înaintea meselor principale, în doze adaptate valorilor glicemice preprandiale

este crescută cu 4 u. La valori mai mari ale glicozuriei, se crește prin tatonare necesarul insulinic. Dacă glicozuria atinge până la 1 g%, atunci doza de insulină rămâne neschimbată. Dacă glicozuria este absentă, se reduce din cantitatea de insulină administrată 4 u.

Menționăm că modalitățile prezentate au numai un caracter orientativ în aprecierea necesarului insulinic, exprimând punctul de vedere a diverși autori. Chiar dacă se utilizează în fazele inițiale una dintre schemele menționate, dozajul poate fi modulat conform tipului de insulină folosit, gradului de activitate fizică, repartiției pe mese a hidraților de carbon etc. Experiența medicală personală calificată, adaptată individualității cazurilor, este cea mai bună modalitate de estimare a necesarului insulinic.

În ceea ce privește repartiția dozelor de insulină, în cazul recurgerii la trei prize, se opiniază asupra administrării celei mai mari cantități dimineața, la prânz a unei cantități egale sau mai mici față de cea matinală (deși masa de prânz aduce un aport mai mare de glucide, sensibilitatea tisulară la insulină crește spre prânz în cadrul unui ritm circadian), iar seara la o doză comparabilă cu cea de dimineață (trebuie asigurat controlul glicemic pe o perioadă mai îndelungată de timp de aproximativ 10 ore, ceea ce necesită pe de o parte metabolizarea hidraților de carbon consumați seara, iar pe de altă parte, împiedicarea gluconeogenezei nocturne — în perioada de post alimentar). Dacă insulinoterapia se face în două prize, 2/3 din totalul administrat se face dimineața, înainte de micul dejun, iar 1/3 seara, înaintea cinei. Injectarea unei singure prize insulinice cu acțiune lentă se face dimineața sau cu 1,5 ore înaintea mesei de prânz. Uneori, în condiții de spitalizare, pentru stabilirea necesarului insulinic pentru pregătirea bolnavului în vederea intervenției chirurgicale sau în condiții de agresiune infecțioasă, se recurge la 4 prize de insulină rapidă (dimineața cea mai mare doză, la prânz egală sau mai mică cu cea de dimineață, seara mai mică sau egală cu cea de prânz, iar la 2 noaptea o doză de aproximativ 4 u neurmată de aportul suplimentar de hidrați de carbon).

Scanned with OKEN Scanner

SCHEME INSULINOTERAPICE

Opțiunile insulinoterapice sunt extrem de variate, fiind influențate de un număr mare de factori (tabelul 22).

TABELUL 22

Factori cu influență asupra schemei insulinoterapice

Meseria	Program de lucru prelungit (mic dejun matinal și masa de seară luată târziu). Absența mesei de prânz sau frecvente mese de prânz cu ocazia discuțiilor pe teme de afaceri. Călătorii internaționale frecvente.
Obiceiurile alimentare	Variații naționale (ex. în Marea Britanie micul dejun este foarte consistent, în alte țări predomină masa de prânz; variații ale compoziției alimentare de la o țară la alta etc.) a unor grupuri etnice sau individuale.
Călătorii	Transporturi aeriene prelungite etc.
Efort fizic	Sportivi de performanță Lucrători în sectoare cu munci fizice grele Funcționari de birou.
Timpul liber	Hobbi-uri ce necesită stări de încordare fizică și/sau psihică.
Vârsta și gradul de invaliditate	Vârstnici. Copii. Handicapați (alterarea vederii, artrite etc.).
Complicații dietetice	Nefropatie (tendință la hipoglicemii) Retinopatie proliferativă (incapacitatea de autocontrol glicemic) Neuropatie vegetativă (tendință la hipoglicemii).
Afecțiuni intercurente	Diverse boli cronice
Sarcina	
Preferințe pentru numărul de injecții	Cea mai mare parte a bolnavilor nu agreează un număr crescut de injecții.
Absorbția insulinică	Variații individuale în absorbție Sindromul de insulinorezistență subcutanată
Stabilitatea diabetului zaharat	Durata lunga a diabetului (resurse endogene de insulină minime) Multiple internări pentru cetoacidoze și/sau hipoglicemii severe.
Condiția psihologică a pacientului	Aderare insuficientă la schemele terapeutice
Inteligență și educație	Educație insuficientă despre diabet Reducerea capacității de ajustare a dozelor.
Facilități medicale	Lipsa unui personal medical calificat Lipsa posibilităților de educație a diabeticilor.

Scanned with OKEN Scanner

Ținând cont de aceștia, se apreciază ca posibile trei scheme de tratament : folosirea unei singure doze de insulină ; două doze pe zi și doze multiple de-a lungul zilei.

Doza unică de insulină reprezintă o modalitate de control satisfăcătoare a curbei glicemice. Ea se prescrie îndeosebi persoanelor vârstnice, cu o limitare a potențialului fizic și/sau alterări ale acuității vizuale, în diabetul de maturitate insulinonecesitant, cât și la persoanele care au o motivație restrânsă a îngrijirii diabetului, refuzând altă schemă terapeutică.

Se recurge la utilizarea insulinei lente sau NPH. Deși acestea au o durată de acțiune prelungită, care se menține în cea mai mare parte a zilei, ele nu pot echilibra în mod adecvat curba glicemică și pentru faptul că nu acoperă corespunzător creșterile glicemice rapide postprandiale. Dacă se încearcă creșterea prea mare a dozelor pentru a acoperi vârfurile creșterilor glicemice, există riscul instalării hipoglicemiilor (îndeosebi nocturne). Doar un număr de maximum 10—15% din bolnavi beneficiază de o ameliorare evidentă a curbei glicemice, și anume cei care mai au rezerve suficiente de insulină endogenă (evaluată prin dozarea peptidului C).

Tratamentul se începe cu o doză medie de 20—30 U insulină retard pe zi, administrată dimineața. Ajustarea cantității injectate se face ținând cont de valoarea glicemiei, glicozuriei, prezența corpilor cetonici urinari și hemoglobinei glicozilate Dacă nu se poate obține un control glicemic acceptabil, cu doze variind între 40—50 U/zi, atunci se asociază și o doză de insulină rapidă, care se adaugă insulinei retard dimineața. În eventualitatea în care și în aceste condiții se mențin valori glicemice ridicate, se recurge la tratamentul insulinic în două prize.

Tratamentul insulinic în două prize se aplică înaintea mesei de dimineață și seara, utilizând cel mai frecvent combinația de insulină rapidă și intermediară împărțită în două prize. Aproximativ 2/3 din întreaga cantitate se administrează dimineața și 1/3 seara. Această schemă terapeutică permite asigurarea unor necesități insulinice bazale (prin insulina intermediară), pe fondul cărora acționează insulina cu acțiune rapidă dimineața și seara. Creșterea glicemică după masa de prânz este acoperită (cel puțin în parte) prin intermediul insulinei intermediare de dimineață, a cărei durată de maximă acțiune se suprapune perioadei prânzului. Pentru un control glicemic postprandial optim, asociația insulină rapidă și intermediară trebuie administrată cu 30 de minute înainte de mese. În tabelul 23 este prezentată o modalitate orientativă de combinare a insulinei rapide și intermediare, în funcție de nivelul glicemiei.

Insulinele premixate pot fi folosite în cadrul schemei insulinoterapice în două prize. Se preferă cel mai frecvent cele al căror raport dintre insulina intermediară și rapidă este de 70/30. Deși au avantajul ușurinței de manevrare, ele se întrebuințează numai la persoanele cu activitate fizică constantă și un regim alimentar foarte bine păstrat, întrucât nu permit o flexibilitate a ajustării dozelor.

Deși insulinoterapia în două prize poate asigura un bun control glicemic, există destule situații în care apar hipoglicemii în cursul după-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 23

Estimări orientative în alcătuirea insulinoterapiei în două prize în funcție de glicemie

Tipul de insulină	Unități de insulină		Glicemie mg%
	Micul dejun	Cină	
Insulină intermediară	25	10	
Insulină rapidă	8	4	51—100
	10	5	101—150
	12	6	151—200
	14	7	201—250
	16	8	251—300
	20	10	> 300

amiezii și noaptea. Pe de altă parte, la un număr de cazuri glicemia à jeun este ridicată ca urmare a neacoperirii în întregime de către insulina intermediară a perioadei de noapte, ceea ce permite glicemiei să crească cu câteva ore înainte de micul dejun. În aceste situații, înaintea mesei de seară se administrează insulină rapidă, iar cea intermediară înainte de culcare. Această schemă de tratament implică însă trei prize de insulină, posibilitate care va fi prezentată ulterior.

Menționăm că dintre toate schemele insulinoterapice, cea cu două prize este mai puțin flexibilă. Ea implică ca insulina să se administreze aproximativ la aceleași ore în fiecare zi. Nerespectarea acestui orar duce la perioade de deficit insulinic cu hiperglicemie consecutivă, și perioada de suprainsulinizare cu risc hipoglicemic. De asemenea, mesele trebuie să fie consistente în hidrați de carbon în perioadele de maximă acțiune a insulinei. Probleme în menținerea unui bun control glicemic apar și când pacientul își modifică programul de somn, călătorește, își schimbă programul de lucru sau consumă hidrați de carbon suplimentari. Acestor bolnavi care necesită o flexibilitate mai mare a regimului insulinic li se recomandă trecerea pe altă schemă de tratament ce implică folosirea a trei sau mai multe prize de insulină.

Tratamentul cu doze multiple de insulină se prescrie în condițiile în care se impune obținerea unui bun control glicemic, cu menținerea unei flexibilități de adaptare a dozelor la condițiile impuse de mediu. O indicație particulară a acestei scheme insulinoterapice o reprezintă perioada de preconcepție și sarcina, în scopul reducerii mortalității și morbidității maternofetale.

Tratamentul se face cu trei sau patru prize de insulină.

Injectarea a trei doze de insulină se poate realiza în cadrul mai multor scheme de tratament. Una dintre acestea o reprezintă administrarea de dimineața a unui amestec de insulină intermediară și rapidă, seara, numai insulină rapidă și înaintea culcării, insulină cu acțiune intermediară. Ea este utilă îndeosebi persoanelor ce prezintă glicemii mari à jeun, prin insuficienta acoperire a nopții de către insulina intermediară administrată înaintea cinei. De asemenea, se poate folosi de către cei care nu doresc a folosi o schemă insulinoterapică mai intensivă. Pentru acești bolnavi, în funcție de valoarea glicemiei, se recomandă, cu titlu orientativ, dozele prezentate în tabelul 24.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 24

Estimări orientative în alcătuirea unui tip de schemă insulinoterapică, în trei prize, în funcție de glicemie

Tipul de insulină	Unități de insulină		Gustarea dinainte de culcare	Glicemia mg %
	Micul dejun	Cina		
Insulină intermediară	30	0	8	
Insulină rapidă	4	3	0	51—100
	6	4	0	101—150
	8	5	0	151—200
	10	6	1	201—250
	11	7	2	251—300
	12	8	3	>300

Tratamentul insulinic în trei prize se mai poate realiza folosind și alte scheme : 1) dimineața un amestec de insulină rapidă și insulină ultralentă (ultima asigură insulinemia bazală de-a lungul zilei) ; la prânz și seara, înainte de mese, insulină rapidă ; 2) insulină rapidă dimineața și la prânz, iar seara un amestec de insulină rapidă cu intermediară sau ultralentă ; 3) dimineața amestec de insulină rapidă și ultralentă umană, la prânz insulină rapidă, iar seara insulină rapidă și ultralentă umană. Menționăm că în cazul utilizării insulinei ultralente bovine, insulinemia bazală este acoperită de-a lungul celor 24 de ore, în schimb, administrarea ultralentei umane are o durată mai scurtă, motiv pentru care aceasta poate fi împărțită în două prize, dimineața și seara.

O flexibilitate mai mare în controlul glicemic poate fi obținută prin folosirea dimineața, la prânz și seara, a câte o priză de insulină rapidă, iar înainte de culcare a insulinei intermediare. Această schemă terapeutică permite variația programului de alimentație prin ajustarea insulinei rapide corespunzător fiecărei mese în parte, astfel încât să fie menținută sub control glicemia postprandială și să se faciliteze obținerea unei curbe glicemice zilnice mai bune. Dozele orientative raportate la glicemie sunt redate în tabelul 25.

Ocazional, în cadrul schemei cu patru prize de insulină, se recurge la administrarea înaintea micului dejun și a gustării dinainte de culcare, a unui amestec de insulină rapidă și întermediară, iar la masa de prânz și seara doar a insulinei rapide.

În prescrierea schemelor insulinoterapice se recomandă a se folosi nu mai mult de două tipuri de insulină. Deși are multiple beneficii asupra controlului glicemic, tratamentul intensiv prin injecții multiple poate fi uneori periculos la acei diabetici la care există o secreție redusă a hormonilor de contrareglare glicemică.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 25

Estimări orientative în alcătuirea unui tip de schemă insulinoterapică, în patru prize, în funcție de glicemie

Tipul de insulină	Unități de insulină			Gustarea dinainte de culcare	Glicemia mg %
	Micul dejun	Dejun	Cină		
Insulină intermediară	0	0	0	20	
Insulină rapidă	5	3	4	0	51—100
	6	4	5	1	101—150
	7	6	7	2	151—200
	8	8	9	2	201—250
	10	10	10	3	251—300
	12	12	12	4	>300

TRECEREA DE PE INSULINA ANIMALĂ PE INSULINĂ UMANĂ

Utilizarea din ce în ce mai largă a insulinelor umane a ridicat unele probleme terapeutice privind transferul de pe cele animale, dat fiind imunoreactivitatea diferită a organismului față de cele două tipuri de insulină. Întrucât titrul anticorpilor formați față de insulinele umane este considerabil mai mic, este de așteptat ca în momentul trecerii pe aceste insuline să apară hipoglicemii, motiv pentru care dozele trebuie scăzute. În funcție de gradul de puritate al insulinei animale utilizate anterior, micșorarea dozelor poate să atingă 30%. Conform recomandărilor făcute de studiile întreprinse de diabetologii români și Compania Novo NORDISK A/S, se apreciază ca în cazul trecerii de pe insulinele monocomponente animale pe cele umane, reducerea dozelor să se facă cu 10—15% dacă cantitatea administrată anterior este mai mică de 0,6 u.i./kg corp, sau cu 10—20% dacă în momentul transferului doza de insulină monocomponentă animală este mai mare de 0,6 u.i./kg corp.

Pacienții care utilizează peste 100 u insulină animală pe zi trebuie spitalizați, în cazul transferului pe insulină umană. Orice schimbare în tratamentul cu insulină trebuie făcut în așa fel, încât să minimalizeze riscul unor tulburări a echilibrului glicemic.

Menționăm că unii pacienți relatează, în momentul trecerii pe insulinele umane, o diminuare a simptomelor care indică iminența hipoglicemiilor (nervozitate, transpirație, palpitații), ceea ce atrage după sine necesitatea instituirii unui control mai riguros al curbei glicemice.

MODALITAȚI DE INJECTARE SUBCUTANATĂ A INSULINEI

Injectarea subcutanată a insulinei se poate realiza prin mai multe modalități. Dintre acestea menționăm seringile, stilourile de insulină, injectoarele cu jet, cateterul și canula subcutanată.

Scanned with OKEN Scanner

Seringile pot fi din sticlă sau din plastic, cărora li se atașează ace de administrare subcutanată. Seringile de sticlă pot fi de 1 sau de 2 ml. În cazul celor de 1 ml, fiecare diviziune corespunde cu 4 u.i. iar întreaga seringă la 40 u.i. Când seringa este de 2 ml, fiecare din cele 10 diviziuni corespunde la 8 u.i. Seringile de plastic sunt de preferat celor din sticlă, datorită ușurinței de manevrare și posibilității de reutilizare (dacă se mențin regulile de igienă) atâta timp cât acul este ascuțit. În plus, unele dintre ele prezintă ace nedetașabile, ceea ce îndepărtează riscul contaminării bacteriene prin manevrele de fixare a acelor mobile și totodată îndepărtează posibilitatea, în cazul neadaptării corecte la seringă, a pierderii în zona de ambușonare a unei părți din insulina injectată sub presiune. De asemenea, seringile din plastic pot fi numerotate din unitate în unitate sau chiar la interval de jumătăți de unitate, ceea ce creează posibilitatea unei ajustări mai adecvate a insulinei în funcție de nevoile diabeticului. Dar fiind faptul că există seringi din plastic cu gradații mai multe (100) sau mai rare (40) la același volum de 1 ml, există pericolul dozării inadecvate a insulinei dacă se extrag aceleași unități din flacoane cu concentrație neschimbată. În cazul utilizării anterioare a seringilor de 40 u/ml și folosirea ulterioară a seringilor cu 100 u/ml, se scoate din flacoane acel număr de unități din seringa de 40 u/ml înmulțit cu 2,5. În situația inversă se împarte cantitatea la 2,5. De asemenea, dozări inadecvate apar când se folosesc fără o corecție corespunzătoare flacoane de insulină de concentrație diferită.

Stilourile de insulină reprezintă o achiziție relativ recentă de facilitare a injectării insulinice. Se utilizează în prezent mai multe tipuri de astfel de instrumente: B-D pen (Lilly) Novo Pen I și II, Pur-In pen (C P Pharmaceuticals/Fisons). La noi în țară se folosesc îndeosebi Novo Pen-urile. Novo Pen I are aspectul unui stilou, în interiorul căruia se găsește un „cartuș" cu insulină umană de 1,5 ml (100 u.i./ml). Prezintă un ac detașabil măsura 27, a cărei înțepătură este extrem de puțin dureroasă. Injectarea insulinei se face prin apăsarea pe un buton, cu fiecare manevră introducându-se subcutanat 2 u de insulină. Se pot introduce maximum 36 u. Printr-o fereastră laterală se poate verifica cantitatea de insulină rămasă în flacon. După terminarea acesteia „cartușul" se înlocuiește. Novo Pen II prezintă avantajul față de primul, că întreaga cantitate ce trebuie injectată poate fi reglată prin rotația unui dispozitiv, ea fiind introdusă subcutanat, printr-o singură apăsare pe buton. În plus are avantajul că poate fi folosit de persoanele cu alterarea acuității vizuale datorită unui sistem de dozare acustică a insulinei. De asemenea, Novo-Pen-urile pot fi purtate cu ușurință de către pacient, cel mai la îndemână fiind la buzunarul de la piept. Introducerea recentă a acelor G 28, mult mai perfecționate față de acele G 27, face să se reducă forța de penetrație cu 35% și să se elimine virtual fricțiunea, principala cauză a durerii. „Cartușele" cu insulină conțin insulină rapidă, intermediară sau insulină premixată. În cazul sistemului de injectare cu doze multiple, bolnavul trebuie să aibă două Novo-Pen-uri, unul cu insulină rapidă și altul cu insulină intermediară.

Prin avantajele menționate, stilourile cu insulină se dovedesc comode, rapide în execuție și ușor de manevrat.

Scanned with OKEN Scanner

Canula subcutanată reprezintă o modalitate de diminuare a numărului de înțepături zilnice. Ea este fixată sub piele, fiind flexibilă și făcută din teflon. Insulina este injectată printr-un sistem de etanșeizare diafragmatic aflat în interiorul canulei. La 1—2 zile poziția sa subcutanată trebuie schimbată pentru a nu crea modificări distrofice locale cu consecințe asupra absorbției hormonale.

Injectoarele cu jet prezintă avantajul introducerii subcutanate a insulinei fără a utiliza nici un ac, facilitând totodată o mai bună dispersie a hormonului și implicit o mai bună absorbție. Senzația dureroasă în timpul injectării este minimă. Dintre produsele de acest gen existente în țara noastră menționăm vitajet-ul. El oferă posibilitatea observării dozei de insulină dorită și este dotat cu o scală de dozaj în relief, care permite celor cu vederea slabă posibilitatea de utilizare. De asemenea, este posibilă combinarea de diferite tipuri de insulină în aceeași injecție, ce pot fi administrate sub o presiune de injectare ajustabilă. Întreținerea Vitajet-ului cere efort minim (o simplă curățare și dezinfectare de două ori pe lună) și poate fi utilizat timp de 10—15 ani.

Cateterul subcutanat este folosit pentru injectarea subcutanată a insulinei în cadrul pompei de insulină. Poziția lui trebuie schimbată săptămânal, pentru a nu iniția formarea de lipoame. Accidental se pot forma în regiunea în care s-a făcut implantul, hematoame și infecții minore la nivelul soluției de continuitate a pielii.

TEHNICA AMESTECULUI INSULINIC

În practica medicală se utilizează frecvent asocierea a două tipuri de insulină în aceeași seringă. Amestecul nu poate fi făcut întâmplător, ci ținând seama de anumite reguli. În primul rând nu se combină insulină umană cu insulină animală. De asemenea, nu se prescrie asocierea dintre insulinele înalt purificate și cele cristaline. În eventualitatea în care necesitățile temporare o impun, prin lipsa unor preparate compatibile în același amestec, cele două tipuri de insulină se fac cu seringi diferite și nu în același loc.

În cazul existenței compatibilității între insulinele ce urmează a fi mixate se procedează astfel: bolnavul se spală întâi pe mâini cu apă și săpun, pentru a avea mâinile curate (se evită astfel riscul infecțiilor); după verificarea datei de expirare a flacoanelor de insulină, acestea se rulează încet între mâini, în poziție orizontală (prin această manevră se redau în stare de suspensie cristalele de insulină depozitate pe fundul flaconului); se dezinfectează capătul de cauciuc al flacoanelor cu un tampon de vată îmbibat cu alcool denaturat 70°, după care se lasă ca acesta să se usuce; în seringă se trage un volum de aer echivalent cu cantitatea de insulină care urmează a fi extrasă din flaconul cu insulină cu acțiune prelungită. Acesta se introduce în flaconul aflat în poziție verticală, fără a se atinge insulina cu vârful acului (manevrarea are drept scop crearea unei presiuni crescute în flacon care să faciliteze prelevarea ulterioară de insulină); se scoate acul din flaconul cu insulină prelungită, se aspiră o cantitate de aer echivalentă cu volumul de insulină rapidă ce urmează a fi administrată și se introduce în flaconul respectiv, după care se extrage cantitatea de insulină rapidă prescrisă; flaconul se ține în poziție verticală cu capătul cauciucat în jos; se urmă-

Scanned with OKEN Scanner

reşte în momentul extragerii insulinei ca în seringă să nu existe bule de aer (dacă acestea apar, se tapotează lejer cu degetul în dreptul bulelor până acestea se ridică înspre vârful seringii şi ulterior în flacon, după care se trage de piston până la obţinerea dozei prescrise) ; se scoate acul din flaconul cu insulină rapidă şi se introduce în cel cu acţiune prelungită ; extragerea insulinei se face ţinând flaconul în poziţie verticală cu capul în jos ; după ce s-a scos cantitatea de insulină prescrisă, se trage acul din flacon şi se injectează imediat bolnavului (pentru a nu precipita cristalele insulinice pe seringă).

Menţionăm că pentru a evita aceste operaţiuni care cer rigurozitate în execuţie, s-au introdus în practica clinică preparatele premixate care conţin în proporţie variabilă insulină rapidă şi intermediară. Redăm spre exemplificare Mixtardul (produs de firma Novo-Nordisk) care are 10% (Mixtard 10), 20% (Mixtard 20), 30% (Mixtard 30), 40% (Mixtard 40) şi 50% (Mixtard 50) insulină rapidă, restul fiind insulină cu acţiune intermediară. Aceste preparate insulinice sunt recomandate îndeosebi persoanelor care nu prezintă modificări esenţiale în stilul lor de viaţă privind gradul de efort fizic depus, alimentaţia, stările psihoemoţionale etc. Dacă intervin astfel de schimbări, doza de insulină trebuie ajustată şi nu întotdeauna proporţia de insulină rapidă şi intermediară din preparatele premixate corespunde cerinţelor echilibrării metabolice optime. În cazul recurgerii la astfel de preparate, se face raportul dintre insulina rapidă şi intermediară administrate anterior de bolnav şi se alege preparatul care corespunde cel mai aproape acestui raport (tabelul 26).

TABELUL 26

Selecţia orientativă a tipului de Mixtard
(după Novo)

Unităţi de insulină prelungită în mixtură	Unităţi de insulină rapidă în mixtură							
	1—2	3—4	5—6	7—8	9—10	11—12	13—14	15—16
3—4	30	50						
5—6	20	40	50					
7—8	20	30	40	50				
9—10	10	30	40	50	50			
11—12	10	20	30	40	50	50	50	50
13—14	10	20	30	40	40	50	50	50
15—16	10	20	30	30	40	40	50	50
17—18		20	20	30	30	40	40	50
19—20		10	20	30	30	40	40	40
21—22		10	20	30	30	30	40	40
23—24		10	20	20	30	30	40	40
25—26		10	20	20	30	30	30	40
27—28		10	20	20	20	30	30	30
29—30		10	20	20	20	30	30	30

Scanned with OKEN Scanner

TEHNICA INJECTARII SUBCUTANATE A INSULINEI

Injectarea insulinei de către pacient se face numai după prealabila verificare a acuității sale vizuale cât și a dexterității. Dacă pielea la locul de injectare are o igienă păstrată, unii autori estimează ca nefiind necesară curățirea acesteia, alții susținând însă dezinfectarea regională cu alcool denaturat 70°. Introducerea acului seringii se face numai după ce alcoolul s-a uscat (în caz contrar angajarea unor cantități mici de alcool în lumenul acului inactivează o parte din insulina administrată). Cu o mână se prinde pliul cutanat și se introduce jumătate din acul seringii la un unghi de 45°C, după care se verticalizează seringa și se introduce acul până la capăt în țesutul subcutanat. Prin această tehnică se împiedică eventuala refulare a insulinei injectate.

Se dă drumul apoi la pliu și se aspiră în seringă pentru a controla dacă nu cumva apare sânge, ceea ce semnifică penetrarea într-un vas sanguin.

În această ultimă eventualitate, se scoate seringa și se injectează insulina în altă regiune. Dacă nu se constată prezența sângelui, se introduce conținutul seringii în mai puțin de cinci secunde. Mai recent se recomandă în scopul simplificării tehnicii de injectare, introducerea în pliul tegumentar la 45°C a acului în zonele cu țesut subcutanat redus sau direct la 90°C în zonele cu țesut subcutanat abundent (mai mare decât lungimea acului) după care se introduce conținutul seringii. Deși mult mai simplu de efectuat de către pacienții vârstnici, cu tulburări de vedere sau dexteritate, prin aceste tehnici există uneori riscul reluării unei mici cantități din insulina prescrisă sau injectarea (în cazul unghiului de 90°) direct în masa musculară, ceea ce atrage după sine o absorbție mai rapidă și o durată mai scurtă de acțiune a insulinei. Nici tehnica injectării inițiale la 45° iar apoi la 90° nu este lipsită de dezavantaje existând unele păreri că în timp pot apărea câteodată tulburări cutanate distrofice.

LOCURILE DE INJECTARE SUBCUTANATĂ A INSULINEI

Injectarea subcutanată a insulinei se face cu predilecție la nivelul regiunii periombilicale, părților laterale ale brațelor și coapselor și în fese. Administrarea trebuie realizată, fie într-una din aceste arii, prin rotație, timp de câteva săptămâni, fără a se repeta injectarea în același spot, fie în arii diferite dar păstrându-se aceleași zone și aceeași succesiune a ariilor injectate. Explicarea respectării acestei modalități de injectare derivă din viteza de absorbție diferită de la o regiune la alta. Ea este mai mare la nivelul abdomenului, intermediară la brațe și lentă la nivelul coapselor. A nu ține cont de aceste aspecte farmacokinetice, duce la diferențe evidente ale controlului insulinemic asupra curbei glicemice. Injectarea repetată exact în același loc o perioadă de timp mai îndelungată duce la apariția lipodistrofiei care perturbă absorbția insulinică. Rotația locurilor de injectare diminuă însă riscul instalării tulburărilor lipodistrofice.

Scanned with OKEN Scanner

CURĂȚIREA ȘI STERILIZAREA MIJLOACELOR DE INJECTARE SUBCUTANATĂ A INSULINEI

Seringile de sticlă se fierb zilnic, cel puțin o dată pe zi timp de 30 minute din momentul când apa începe să clocotească. Ele se introduc în apă dezasamblate. După răcire se scot părțile componente ale seringii din apă și se introduce pistonul în corpul seringii, iar acul se fixează la seringă printr-o răsucire ușoară. Se împinge și se trage de piston de câteva ori până ce apa este îndepărtată complet. Dacă seringa, pistonul și acul nu pot fi din condiții obiective fierte (ex. călătorii), atunci ele pot fi sterilizate prin imersie în alcool izopropilic 91% cel puțin 5 minute. În această eventualitate, înainte de utilizare, seringa trebuie să fie perfect uscată, întrucât alcoolul inactivează insulina. Nu se recurge niciodată în scopul sterilizării seringilor de insulină la alcoolul medicinal.

Seringile și acele de unică întrebuințare nu necesită sterilizare. Ele nu pot fi folosite decât o singură dată. Totuși, în practica clinică, dat fiind uneori disponibilitatea redusă a seringilor din plastic, ele pot fi reutilizate dacă se mențin regulile de igienă.

Stilourile de insulină pot fi curățate prin ștergere cu un tampon de bumbac înmuiat în alcool metilat. Ele nu trebuie introduse în alcool metilat și nici spălate sau lubrefiate întrucât poate fi alterat mecanismul de acțiune al stiloului.

Vitajetul necesită măsuri relativ simple de sterilizare și curățire. Duza injectorului trebuie sterilizată prin fierbere în apă distilată cel puțin o dată la 2—3 săptămâni. Pentru îngrijirea injectorului este necesară soluția de curățire Vitaclean, cu care se umple rezervorul în doză maximă. Soluția va fi lăsată să-și facă efectul cel puțin 30 de minute după care se va spăla cu o soluție de ser fiziologic.

EFECTE SECUNDARE ALE INSULINOTERAPIEI

HIPOGLICEMIA

Este cel mai frecvent și sever accident secundar insulinoterapiei. Ea se instalează prin supradozarea insulinei, neadministrarea cantitativă și/sau la timp a hidraților de carbon, creșterea gradului de efort fizic, instalarea perioadei de remisie, alterarea severă a funcției renale fără ajustarea corespunzătoare a insulinei, consumul de alcool etc. Date fiind complicațiile severe pe care le poate induce hipoglicemia la diabetici (sechele neuropsihice, precipitarea unor accidente cardiovasculare, comă etc.), restabilirea rapidă a concentrației normale a glicemiei trebuie făcută de urgență. Măsurile terapeutice depind de severitatea hipoglicemiei. În formele ușoare se recurge la consumul a 2—3 mere, care se dovedesc de cele mai multe ori suficiente pentru dispariția manifestărilor clinice. Se consumă apoi 40—60 g pâine pentru preîntâmpinarea reapariției hipoglicemiei (glucidele din pâine se absorb lent din intestin spre deosebire de cele din fructe ce se absorb rapid). Dacă aceasta nu ce-

Scanned with OKEN Scanner

dează la consumul de fructe, și starea de conștiență este încă păstrată, i se dă pacientului să ingere zahăr, tablete de glucoză sau soluții hipertone de glucoză. După revenire, se recurge la consumul de hidrați de carbon cu absorbție lentă (ex. pâinea) pentru prevenirea reinstalării reducerii glicemice sub pragul minim. În eventualitatea că hipoglicemia este severă, este necesară administrarea parenterală a glucozei. Aceasta se face doar pe cale intravenoasă, întrucât soluțiile glucozate hipertone injectate paravenos sau intramuscular produc necroze ale țesuturilor învecinate. Se administrează glucoză hipertonă 10, 20 sau 33% într-un ritm relativ lent. În cazul injectării prea rapide a unor cantități crescute de glucoză hipertonă, există riscul apariției edemului pulmonar acut. Glucoza se introduce până când se obține o glicemie normală și persistentă sau chiar o ușoară hiperglicemie asociată recăpătării stării de conștiență. Administrarea de glucide se continuă o perioadă de timp după dispariția manifestărilor clinice, datorită pericolului reapariției hipoglicemiei.

Glucagonul este, alături de glucoză, un mijloc terapeutic eficient în combaterea hipoglicemiilor postinsulinice. Efectul său favorabil este probat doar în hipoglicemiile recente în care mai există rezerve suficiente de glicogen hepatic. Folosirea sa prezintă anumite avantaje : este ușor de transportat, cu riscul de spargere a flaconului mai mic decât a fiolelor de glucoză 33% ; se poate administra pe cale intravenoasă, subcutanată sau intramusculară, ultimele căi de injectare fiind preferate la bolnavii agitați sau cu vene greu accesibile ; creșterea glicemică se obține după maximum 10 minute ; restabilește temporar glicemia, permițând însă bolnavului să se realimenteze pe cale digestivă. Glucagonul nu este eficient mai mult de 1—1,5 ore, de aceea pacientul trebuie să consume cel puțin 20 g de hidrați de carbon, de îndată ce devine conștient, pentru a preveni reapariția hipoglicemiilor.

În eventualitatea în care bolnavul rămâne inconștient după o comă hipoglicemică prelungită, deși glicemia se ridică la aproape 200 mg%, se continuă perfuzarea lentă de glucoză pentru menținerea acestei glicemii și se adaugă 100—200 mg de hemisuccinat de hidrocortizon din 4 în 4 ore, timp de 12—24 ore. Hemisuccinatul de hidrocortizon se administrează în scopul reducerii edemului cerebral post-hipoglicemic care împiedică (în absența unor leziuni cerebrale constituite) restabilirea stării de conștiență. În cazurile refractare la administrarea de glucoză și hemisuccinat de hidrocortizon, se injectează 200 ml manitol 20% ce dovedește efecte antiedematoase remarcabile.

LIPODISTROFIA INSULINICĂ

Se manifestă sub forma lipoatrofiei și lipohipertrofiei. *Lipoatrofia* insulinică este o complicație a insulinoterapiei ce constă în pierderea de țesut gras la locul injecției și ocazional la distanță de acesta. Se pare că în instalarea pierderii de adipozitate intervin impuritățile ce contaminează insulina (chiar și în cantități minimale) și caracterul heterogen al insulinei (ex. cea de bovine), ceea ce stimulează mecanisme imunoreactive și răspunsuri lipolitice. Tratamentul acestei afecțiuni implică trecerea pe insuline porcine înalt purificate sau mai ales pe cele umane. Ele se injectează în ariile afectate (în cele mai multe cazuri în centrul zonei respective) în doze succesive până se observă o tendință de norma-

Scanned with OKEN Scanner

lizare a reliefului cutanat. La subiecții foarte slabi, insulina se injectează inițial în țesutul de tranziție dintre stratul adipos normal și aria escavată, înaintându-se progresiv înspre centrul lipoatrofiei. Ameliorări evidente se constată după 2—4 săptămâni de tratament, când zona excavată se umple cu un țesut de consistență scăzută, ce se întărește deabia după 4—6 săptămâni. Dispariția zonei lipoatrofice sau cel puțin diminuarea adâncimii craterului se datorește efectului lipogenic al insulinei. După normalizarea reliefului cutanat, injecțiile se fac în alte arii decât cea în care se instalase lipoatrofia, întrucât există pericolul lipogenezei excesive și instalării lipohipertrofiei.

După îndepărtarea lipoatrofiei, zonele respective trebuie tonicizate prin injectarea periodică a insulinei (la 2—4 săptămâni), timp de 6 luni. O alternativă terapeutică pentru pacienții care au instalat lipoatrofie pe insulină de porc și vită mixată o reprezintă adiția de dexametazonă (4 μg/u.).

Lipohipertrofia constă în apariția unei arii cutanate proeminente, de consistență spongioasă, în dreptul locului de injectare a insulinei. Zonele lipohipertrofice sunt de multe ori învecinate celor lipoatrofice și apar adesea simultan, juxtapoziția lor accentuând trăsăturile fiecărei leziuni în parte. Bolnavii cu lipohipertrofie au de regulă o perioadă prelungită și constantă de utilizare a aceleiași zone în care s-a efectuat injectarea insulinică. Întrucât, pe măsura constituirii leziunii cutanate se constată tendința la anestezie a tegumentelor suprajacente, bolnavul este tentat să-și facă insulina în aceste zone, ceea ce accentuează procesul lipogenetic și implicit creșterea ariei de lipohipertrofie. Când aceasta este relativ veche, devine fibroasă și slab vascularizată. Terapia lipohipertrofiei este în primul rând profilactică (evitarea injectării repetate în aceeași zonă a insulinei) și în al doilea rând curativă (cea mai eficientă este liposucțiunea regională).

ANTICORPOGENEZA ANTIINSULINICĂ

Formarea de anticorpi față de insulina exogenă reprezintă o complicație frecventă și cu consecințe redutabile asupra echilibrului biologic al bolnavului. Ea este responsabilă în parte de instalarea unor forme de insulinorezistență, de apariția unor modificări lipodistrofice tegumentare, cât și de precipitarea accidentelor tromboembolice, dat fiind activitatea procoagulantă a complexelor imune.

În inducerea anticorpogenezei antiinsulinice intervin mai mulți factori, dintre care cei mai importanți sunt : originea și puritatea insulinică (insulinele umane sunt mai puțin imunogene decât cele animale ; insulinele de porc purificate sunt mai puțin imunogene decât cele bovine, iar cele mai imunoreactive sunt insulinele nepurificate cromatografic), forma farmaceutică (insulina rapidă purificată este mai puțin imunogenă ca cea cu acțiune prelungită, întrucât cea din urmă poate dezvolta anticorpi față de protamina conținută), modalitățile de aplicare a insulinoterapiei (insulinoterapia episodică accentuează formarea anticorpilor antiinsulinici iar schemele insulinoterapice care produc mai multe zile la rând insulinemii crescute măresc imunogenicitatea), factorii genetici (persoanele HLA DR 3 au o putere imunogenă mai scăzută), rezerva insulinică (bolnavii care secretă chiar cantități modeste

Scanned with OKEN Scanner

de insulină au un răspuns imunogen redus la insulinele porcine sau umane dar nu și la mixturile porcine-bovine).

Principala modalitate de prevenire a instalării unor titruri înalte de anticorpi antiinsulinici sau de a scădea concentrația lor serică este recurgerea la insulinele înalt purificate și mai ales a celor umane.

Reacțiile alergice la insulină pot fi locale sau generalizate. Ele apar după ce pacientul a fost tratat cu insulină cel puțin 7—14 zile.

Alergia locală se manifestă de obicei sub forma unor leziuni pruriginoase, indurate și eritematoase. Uneori se observă doar mici noduli subcutanați, iar alteori leziuni extinse extrem de dureroase. Reacțiile alergice locale apar relativ imediat sau după 12—14 ore de la injectare. Prevalența lor în cazul insulinelor nepurificate cromatografic este cuprinsă între 20—40% și cel mult 2% în cazul insulinelor de porc înalt purificate. Se pare că și protamina și zincul conținute în insulinele cu acțiune prelungită pot fi implicate în procesele alergice.

Terapia reacțiilor alergice locale nu necesită uneori măsuri specifice întrucât după 30—60 de zile, chiar în condițiile continuării cu același gen de insulină, fenomenele tind să se amelioreze. Totuși, dacă manifestările locale continuă mai mult de 14 zile, se poate interveni luând următoarele măsuri: înlăturarea tehnicilor de injectare vicioase; îndepărtarea infecțiilor de vecinătate; trecerea pe insulină umană, iar în lipsă pe insulina de porc înalt purificată, rezolvă peste 70% din cazurile de alergie locală; dacă nu se constată o ameliorare, se reduce doza injectată într-un singur loc cu 50%, folosind însă două zone de injectare; în eventualitatea alergiei la zinc, se folosesc insuline lipsite de zinc; uneori se pot administra local doze mici de steroizi; antihistaminicile orale se dovedesc utile în alergia insulinică locală, în special în formele ce se instalează rapid după injectarea insulinică (se apreciază că rezultate bune se pot obține cu hidroxizin, luat seara la culcare pentru a preveni reacțiile dermice instalate în cursul dimineții); la persoanele cu reacții alergice locale extinse se recomandă a se recurge la mijloace de injectare automată a epinefrinei (ex. Epi Pen). Prin metodele recomandate, peste 90% din bolnavii cu alergie locală își ameliorează manifestările clinice în cel mult 2 luni. Din restul pacienților, la aproximativ 50% apare ameliorarea în 6—12 luni, probabil datorită unei desensibilizări spontane.

Alergia generalizată se întâlnește la mai puțin de 0,05% din diabeticii insulinodependenți. Ea poate evolua de la simpla urticarie până la forme severe de anafilaxie. Cel mai adesea se întâlnește urticaria, angioedemul, pruritul, bronhospasmul, detresa respiratorie secundară edemului laringian, colapsul vascular. Aceste reacții sunt provocate la indivizii sensibilizați de interacția dintre insulină cu Ig E antiinsulinice fixate de celulele tisulare sau celulele bazofile din sânge. S-a constatat că în cazul instalării alergiei sistemice la un anumit tip de insulină (în special bovină), frecvent se constată reacții alergice și față de insulinele porcine și chiar umane. Pentru ultimele se pare că alergia se dezvoltă în urma anticorpogenezei față de agregatele insulinice și/sau recunoașterii de către celulele T a unei varietăți de determinanți antigenici ce sunt comuni mai multor specii de insulină. Cu toate acestea, insulinele umane reprezintă cea mai fiabilă insulină cu care se poate trata aler-

Scanned with OKEN Scanner

gia generalizată. Terapia acesteia se face prin tehnicile de desensibilizare. Inițial se testează alergia la insulina umană, porcină și bovină înalt purificate, folosind doze de 1/1 000 u și 1/500 u. Dacă cantitățile administrate nu induc un răspuns alergic, atunci se recurge la 1/10 u intradermici (aceste doze sunt conținute într-un volum de 0,02 ml ce se administrează într-o seringă de injectare a tuberculinei). Dacă testele cutanate nu devin pozitive la 1 u de insulină (în prezența unui test histaminic pozitiv și test negativ de control la injectarea de ser fiziologic), bolnavul probabil nu are alergie la insulină.

Desensibilizarea se face folosind insulină umană, exceptând cazurile când bolnavul tolerează aparent paradoxal mai bine insulinele animale înalt purificate. Dacă bolnavul are o curbă glicemică relativ bună, atunci desensibilizarea se inițiază cu o cantitate de insulină egală cu 1/3 din cea care produce anterior alergia. Suplimentarea dozelor se face cu 5 u la fiecare 12 ore până când se obține nivelul glicemic optim.

În cazul în care există iminența unei cetoacidoze diabetice, atunci se recurge numai la insulină rapidă. Desensibilizarea se face în această situație recurgându-se la obținerea în prealabil a unor diluții insulinice : se prepară o diluție de 1 : 1 din insulina de 100 u/ml cu ser fiziologic, ceea ce duce la o concentrație de 50 u/ml ; 2) se combină 0,5 ml din această diluție cu 4,5 ml de ser fiziologic, rezultând o soluție ce conține 5 u/ml ; 3) se combină 0,5 ml din diluția obținută anterior cu 4,5 ml de diluant, rezultând o soluție ce conține 0,5 u/ml ; ulterior se combină 0,5 ml din diluția anterioară cu 4,5 ml de ser fiziologic, ceea ce duce la obținerea unei soluții ce conține 0,05 u/ml. Prima injecție desensibilizantă se face introducând 0,02 ml din soluția 0,05 u/ml, intradermic. Dacă nu se constată nici o reacție, se fac injecții succesive cu 0,04 și 0,08 ml din soluția 0,05 u/ml la fiecare 20—30 minute. Dacă pacientul dezvoltă o reacție alergică la injecția inițială, atunci doza următoare ar trebui să fie de 0,02 din soluția de 0,005 u/ml (se prepară diluând 0,5 ml din soluție de 0,05 u/ml cu 4,5 ml diluant).

În fazele următoare se urmărește creșterea progresivă a concentrației de insulină ajungându-se la 0,5 u/ml, 5 u/ml și apoi 50 u/ml. Volumul injectabil crește treptat de la 0,02 ml, la 0,04 ml și apoi la 0,08 ml și se administrează subcutanat la 20—30 minute interval. În eventualitatea instalării unei reacții mai severe decât o pustulă, hiperemie locală sau o induratie (< 1 cm) se revine la concentrația a două diluții anterioare, după care se crește din nou în mod succesiv concentrația insulinică.

Măsurile terapeutice menționate se fac numai în spital, formele severe fiind internate în secțiile de terapie intensivă. Inițierea desensibilizării cutanate se face având la îndemână o seringă de 1/1 000 epinefrină ce poate fi folosită ori de câte ori reacțiile alergice capătă un caracter sever. De asemenea, trebuie să existe posibilitatea asigurării oxigenoterapiei, corticoterapiei și administrării de antihistaminice.

Majoritatea bolnavilor obțin o desensibilizare în 8—10 ore, deși în unele cazuri este nevoie chiar de câteva zile. Mecanismele prin care desensibilizarea insulinică elimină alergia la insulină nu au fost încă elucidate, însă se constată o scădere paralelă a nivelurilor anticorpilor antiinsulinici Ig E și o depleție a mediatorilor chimici ai alergiei (histamina, serotonina etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Insulinorezistența este o situație clinică caracterizată prin răspunsul slab la insulinoterapie în absența stărilor infecțioase sau de stres. Ea poate apărea prin mecanisme imunologice sau neimunologice.

Criteriul uzual al afirmării diagnosticului de insulinorezistență este folosirea unei doze zilnice mai mari de 200 u/zi la adulți sau 2,5 u/kg corp pentru copii. Insulinorezistența secundară insulinoterapiei se datorește formării de anticorpi față de insulina exogenă, ceea ce inactivează o parte din cantitatea administrării. Rezultă complexe imune ce se depozitează în sistemul reticuloendotelial. Anticorpogeneza este cu atât mai frecventă cu cât gradul de impuritate și antigenicitate al insulinelor este mai ridicat. Cele mai implicate în crearea insulinorezistenței sunt insulinele bovine. Tratamentul constă în înlocuirea insulinelor bovine cu insuline umane sau de porc înalt purificate. Într-o primă etapă, dat fiind efectul de depozitare al insulinei exogene în complexele imune cu posibilitatea desprinderii insulinei și exercitării acțiunii sale biologice (risc hipoglicemic), folosirea a două doze/zi de insulină rapidă se dovedește uneori suficientă. Treptat, în funcție de controlul glicemic, se ajustează insulinoterapia. Dacă totuși nu se răspunde favorabil la insulinele umane și porcine înalt purificate, se recomandă utilizarea corticoterapiei. Rezultate favorabile au fost obținute cu dexametazonă.

EDEMUL INSULINIC

Se constată la diabetici cu un echilibru metabolic cronic precar și la care instituirea insulinoterapiei, cu obținerea unui control glicemic bun, se însoțește de o marcată acumulare de lichid interstițial. Se pare că, cu cât curba glicemică este adusă mai aproape de valorile optime, cu atât intensitatea edemului insulinic este mai mare. Edemul poate fi localizat (pretibial, presacrat sau periorbital) sau generalizat. Chiar dacă în fazele incipiente nu este evident, edemul insulinic poate fi bănuit dacă câștigul ponderal nu este consecința unui aport caloric proporțional. Instalarea edemului insulinic este consecința îndeosebi a scăderii presiunii coloidosmotice (se reduce albuminemia și proteinemia totală, probabil datorită unei disponibilități mai reduse a aminoacizilor ce sunt utilizați cu precădere pentru refacerea structurilor proteice alterate de catabolismul secundar controlului metabolic precar al diabetului zaharat; la aceasta se adaugă creșterea transferului extracapilar al albuminelor).

Terapia edemului insulinic constă în conducerea tratamentului astfel încât să se evite hiperinsulinemia și hipoglicemiile. Diureticile trebuie însă evitate.

ABCESELE SAU FLEGMOANELE

Formarea colecțiilor supurative la locurile de injectare a insulinei se instalează prin nerespectarea regulilor de igienă. Prezența acestor infecții implică antibioterapie energică asociată de la caz la caz cu intervenții chirurgicale.

Scanned with OKEN Scanner

EFECTUL SUMOGY

Este o consecință a supradozajului insulinic, cu hipoglicemii nocturne inexpresive clinic și hiperglicemii reactive matinale, apărute prin descărcarea masivă a hormonilor de contrareglare (epinefrina, hormonul de creștere și glucocorticoizii). Fenomenul poate fi întâlnit cu o frecvență mai mică și în cursul zilei, deoarece hipoglicemiile care îl preced sunt recunoscute și combătute prompt. Prezența hiperglicemiilor în condițiile în care nu este sesizată scăderea prealabilă a nivelului glicemic incită la creșterea dozelor de insulină care la rândul lor provoacă hipoglicemii și indirect hiperglicemii. Se creează astfel un cerc vicios din care nu se poate ieși decât prin scăderea dozelor de insulină precedente perioadelor în care apar hipoglicemiile.

ASPECTE PARTICULARE ALE INSULINOTERAPIEI

SARCINA

Sarcina la femeia diabetică ridică numeroase probleme de terapie specifică. În primul rând, în perioada preconcepțională și în primele 4—5 săptămâni ale sarcinii (are loc inițierea organogenezei), trebuie acordată o atenție deosebită ameliorării echilibrului glicemic. Se urmărește ca prin insulinoterapie să se obțină o curbă glicemică cât mai aproape de valorile fiziologice. În eventualitatea păstrării unui echilibru metabolic foarte riguros (de altfel greu de obținut în toate cazurile prin terapia convențională) exprimată prin hemoglobini glicolizate în limitele normale, există nu de puține ori riscul hipoglicemiilor, ceea ce crește riscul malformațiilor fetale. Evitarea hipoglicemiilor trebuie păstrată de-a lungul primelor trei luni de sarcină, perioadă în care se definitivează organogeneza. Creșterea tendinței la hipoglicemie este favorizată și de faptul că în prima perioadă a sarcinii se produce o ameliorare a toleranței la glucide. Riscul cel mai mare apare între săptămânile 10 și 14. Nu trebuie căzut nici în extrema prudenței excesive față de hipoglicemii, întrucât instalarea cetonuriei este la fel de periculoasă, ducând la malformații fetale prin asocierea carenței de riboflavină. Începând cu trimestrul doi de sarcină crește necesarul insulinic care se menține ridicat până în perioada nașterii.

Ținând seama de unele aproximații, se estimează că la începutul sarcinii necesarul de insulină este de 0,6 u/kgcorp/zi, între săptămânile 6—14 de 0,7 u/kgcorp, între săptămânile 14—26 de 0,8 u/kgcorp/zi, între săptămânile 26—36 de 0,9 u/kgcorp/zi, iar în săptămânile 36—40 de 1 u/kgcorp/zi.

Ținând cont de aceste particularități ale necesarului insulinic, insulinoterapia trebuie adaptată cerințelor proprii ale organismului. Se caută obținerea unui control glicemic optimal. În acest scop au fost concepute mai multe scheme de tratament, dintre care însă cel mai frecvent utilizate sunt : 1) administrarea unei insuline cu acțiune lungă, în scopul asigurării insulinemiei bazale (dimineața, seara sau înainte de culcare) și insulină rapidă înainte de fiecare masă principală ; 2) administrarea de

insulină cu acțiune rapidă înainte de micul dejun și masa de prânz iar seara o insulină cu acțiune intermediară mixată cu insulină rapidă. Formula insulinoterapică (schemă+doze) trebuie aleasă astfel încât glicemia pe nemâncate să atingă în jur de 70—90 mg%, la o oră postprandial 140—150 mg% și la 2 ore după masă 120—130 mg%. Valorile glicemice menționate nu sunt întotdeauna ușor de atins și de păstrat, în condițiile terapiei insulinice intensive convenționale. Folosirea pompelor de insulină se pare că ar aduce un echilibru glicemic mai constant, deși după unii autori, nu ar exista ameliorări semnificative față de terapia insulinică intensivă convențională. În sarcină se recomandă ca tipul de insulină folosit să fie cel uman.

Începând cu al treilea trimestru de sarcină, se urmărește atent necesarul insulinic al diabeticei. Dacă acesta scade indică epuizarea fetală, slăbiciune placentară și o descreștere în producția hormonilor de contrareglare. Este foarte important ca acest lucru să nu se întâmple înainte de săptămâna a 38-a, perioadă după care maturitatea pulmonară fetală face nou-născutul viabil. Dacă însă întreruperea sarcinii se impune înaintea săptămânii a 38-a, detectarea raportului dintre lecitină și sfingomiozină din lichidul amniotic >2 indică doar un risc scăzut de detresă respiratorie. Evidențierea fosfatidilglicerolului în lichidul amniotic semnalează prezența unui surfactant matur ceea ce elimină riscul detresei respiratorii.

Nașterea implică și ea o conduită insulinoterapică aparte. Indiferent că se face prin cezariană (recomandată la majoritatea cazurilor) sau pe cale naturală, gravida trebuie supusă unui control glicemic la fiecare 1—2 ore. Doza de insulină de dimineață se reduce la 1/3 sau nu se administrează, pentru a se evita pericolul hipoglicemiilor intra și imediat postpartum. Gravida este perfuzată cu soluții de ser fiziologic, glucoză 20% la un ritm de 5—10 g/oră subcorectată cu insulină rapidă (0,02 u — 0,04 u/oră/kgcorp. Aportul de glucoză și/sau de insulină poate fi modificat în funcție de nivelul glicemic. După naștere se constată o scădere marcată a necesarului insulinic datorată eliminării placentei și a hormonilor elaborați de ea (crește rezistența periferică la insulină). Este perioada în care timp de 24—48 ore parturienta este expusă hipoglicemiilor, necesarul insulinic reducându-se la 1/4—1/2 din perioada antepartum. Ulterior, dozele de insulină cresc din nou până la cantități comparabile cu cele avute înainte de apariția sarcinii.

Menționăm că insulinoterapia se introduce și în diabetul gestațional dacă sub regim alimentar glicemia à jeun ⩾ 105 mg% și/sau postprandială ⩾ 140 mg%. Insulina se repartizează în trei prize. La valori ale glicemiei à jeun < 105 mg% și/sau postprandiale < 140 mg% obținute sub dietă, diabetul gestațional este tratat doar prin regim alimentar.

INTERVENȚIILE CHIRURGICALE

Intervențiile chirurgicale implică o conduită insulinoterapică aparte. Trebuie ținut cont de severitatea și durata actului operator de perioada nealimentării orale și de rezervele insulinice ale diabeticului (bolnavii cu diabet zaharat insulinodependent nu au rezerve insulinice, ceea ce impune administrarea exogenă a insulinei la orice intervenție chirurgi-

Scanned with OKEN Scanner

cală, pe când diabeticii insulinoindependenți au nevoie de insulinoterapie doar în cazul intervențiilor chirurgicale majore).

Se are în vedere ca în timpul și imediat după operație să nu se obțină o curbă normoglicemică, întrucât există riscul instalării hipoglicemiilor ce nu pot fi remarcate datorită anesteziei sau epuizării fizice postoperatorii a bolnavului.

Bolnavii aflați doar pe dietă pot rămâne fără insulinoterapie dacă preoperator au valori glicemice bune. Ei trebuie controlați însă intraoperator (la intervenții mari) și postoperator (după intervenții chirurgicale mici — abcese, flegmoane etc.), administrându-se la nevoie insulină pentru corecția hiperglicemiilor marcate. Dacă glicemiile dinaintea operației sunt crescute se impune în zilele ce preced intervenția chirurgicală, instituirea a 3—4 prize de insulină rapidă în doze mici (ex. 6 u+6 u+4 u+4 u, ultima doză fâcându-se la ora 2 noaptea).

La pacienții cu diabet zaharat insulinoindependent, aflați pe tratament cu sulfoniluree ice, medicația poate fi păstrată dacă intervențiile chirurgicale sunt mici și glicemia preoperatorie este bună. Insulinoterapia se introduce când intervențiile chirurgicale se estimează a fi laborioase cu imposibilitatea realimentării orale prea curând. Se administrează insulină rapidă în 4 prize, în funcție de nivelul glicemiilor, căutându-se a se obține preoperator valori à jeun < 125 mg% și postprandial < 180 mg%. Trebuie menționat că utilizarea episodică de insulină cristalină pentru intervenții chirurgicale repetate poate duce la sensibilizarea organismului și în eventualitatea trecerii ulterioare pe insulină cristalină ca medicație zilnică să apară reacții alergice. Pentru a preîntâmpina acest lucru se recomandă folosirea insulinelor umane care sunt cel mai puțin imunoreactive. De asemenea, specificăm că la diabeticii insulinoindependenți aflați pe biguanide, acestea trebuie întrerupte în perioada dinaintea operațiilor de amploare, întrucât există riscul de a precipita instalarea acidozelor lactice.

Diabeticii echilibrați cu insuline lente sau intermediare se trec de regulă pe 4 prize de insulină rapidă pe zi. Numai la intervenții mici, diabeticii cu valori glicemice bune pot rămâne pe vechea insulină.

Prezența cetoacidozelor diabetice la bolnavii ce necesită intervenții chirurgicale de urgență implică luarea de măsuri terapeutice energice, dat fiind gravitatea dezechilibrului metabolic pentru prognosticul operator al bolnavului și faptului că uneori simpla redresare acidobazică și hidroelectrolitică înlătură unele false diagnostice de abdomen acut. Se apreciază că apariția unor drame abdominale la diabeticii sub 25 de ani sunt de regulă metabolice, peste această vârstă crescând frecvența suferințelor organice.

Prin măsurile de terapie intensivă a cetoacidozelor (vezi cetoacidoza diabetică) se urmărește ca în decurs de câteva ore să se obțină parametrii biochimici compatibili cu actul operator. În acest interval pseudoabdomenul acut instalat prin cetoacidoză dispare, anulând astfel intervenția chirurgicală preconizată. De asemenea, chiar dacă echilibrul acidobazic nu a fost normalizat, ci doar apropiat de parametrii fiziologici, dat fiind gravitatea suferinței ce dictează imperios actul operator (ex. peritonită acută), se poate interveni chirurgical, urmărindu-se echilibrarea metabolică în continuare a bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

Temporizarea intervențiilor chirurgicale se face și când glicemia preoperatorie este mai mare de 200 mg%. Instituirea insulinoterapiei în doze adecvate (administrate intravenos și subcutanat), controlul glicemic repetat la 2 ore și obținerea unor valori compatibile cu actul operator permit realizarea intervenției chirurgicale.

În condițiile obținerii unor valori glicemice à jeun de 110—125 mg%, se estimează că pacientul întrunește condițiile optime actului operator.

Anestezia generală modernă are efecte limitate asupra glicemiei. În cazul anesteziei epidurale sau după infiltrații cu mari cantități de lidocaină, crește riscul hipoglicemiilor, ceea ce atenționează asupra reducerii dozelor de insulină.

În dimineața intervențiilor chirurgicale majore se administrează pacientului 1/2 din doza matinală de insulină a zilei anterioare. În felul acesta se împiedică gluconeogeneza și glicoliza hepatică capabile să crească glicemia chiar în condițiile în care bolnavul nu se alimentează preoperator.

În timpul intervenției chirurgicale, se instituie o perfuzie cu glucoză 10%, 500 ml în care se introduc 25 u de insulină umană cu acțiune rapidă și 10 mmol de Kcl. Ritmul de perfuzare este de 100 ml/oră. Se poate administra și ser fiziologic cu Kcl, alternând cu glucoză 10—20%, tamponată cu 1 unitate de insulină la 2 g de glucoză. Folosirea soluțiilor de glucoză 10% și 20% sunt de preferat celei de 5%, întrucât aduc un aport caloric mai important ce în prezența insulinei exogene exercită un efect anabolic mai pregnant. Glicemia se controlează din 2 în 2 ore, căutându-se a se obține valori cuprinse între 100—200 mg%. În cazul instalării tendinței de scădere a glicemiei sub 100 mg%, se administrează glucoză subcorectată cu 1 u de insulină la 2,5—3 g de glucoză. Dacă glicemia depășește 200 mg%, se supracorectează cu insulină glucoza perfuzabilă sau se administrează *in bolus* insulină i.v. repetată la nevoie dacă glicemia recoltată după 2 ore nu a scăzut sub 200 mg%.

Postoperator se poate constata o tendință la hipoglicemii prin înlăturarea insulinorezistenței create uneori de agresiunea organică ce a impus actul operator. De aceea, glicemia se controlează din două în două ore până la obținerea unor valori convenabile și relativ stabile, iar ulterior, la interval de 4 ore. Insulina se administrează în funcție de nivelul glicemiilor în 4 prize, folosind insulină umană sau porcină înalt purificată cu acțiune rapidă. Concomitent se continuă perfuzarea bolnavului cu glucoză hipertonă corectată cu 1 u de insulină la 2 g glucoză și administrarea de Kcl în ser fiziologic sau în glucoză 10%. Aportul venos de glucoză se continuă până când bolnavul își reia toleranța digestivă. În noile condiții de alimentare care se face progresiv, insulinoterapia se menține în 4 prize, adaptând dozele în funcție de nivelul glicemiilor. Kaliemia se determină la fiecare 6 ore postoperator, iar ulterior odată sau de două ori pe zi, pe toată durata alimentării parenterale.

INFECȚIILE

Infecțiile la diabetici sunt responsabile într-un mare număr de cazuri de modificarea conduitei terapeutice hipoglicemiante. Acest lucru se datorează faptului că infecțiile determină o stare de stres bio-

Scanned with OKEN Scanner

logic cu descărcări suplimentare de glucocorticoizi, glucagon, catecolamine și hormon de creștere, toți cu acțiune antagonică insulinei. Dacă agresiunea infecțioasă este minimă iar bolnavul are un diabet de maturitate cu rezerve insulinice importante, atunci se menține medicația antidiabetică anterioară, cu condiția păstrării unor valori glicemice bune. În caz contrar, se recurge la insulinoterapie. De asemenea, prezența cetonuriei moderate sau intense impune obligatoriu instituirea insulinoterapiei la cei cu diabet de maturitate (chiar și numai tranzitor).

La diabeticii insulinodependenți, instalarea infecțiilor impune modificarea dozelor de insulină care sunt crescute cu cel puțin 30% față de perioada anterioară. Se poate ajunge ca necesarul insulinic să se mărească de 2—3 ori dacă agresiunea bacteriană este severă. Neajustarea la timp a dozelor și amplificarea infecției poate duce la decompensarea metabolică a bolnavului cu instalarea comei diabetice, ceea ce implică o conduită insulinoterapeutică specifică (vezi coma diabetică).

În general, când necesarul insulinic se mărește considerabil, se renunță la schema insulinică anterioară și se trece bolnavul pe 4 prize de insulină rapidă până la defervescența episodului infecțios. Apoi se revine sub control glicemic la o schemă insulinică asemănătoare sau chiar identică celei dinaintea agresiunii microbiene.

FAZA DE REMISIE

Este o etapă în evoluția diabetului de tip I care se instalează în primele săptămâni de la instituirea insulinoterapiei. Ea se caracterizează prin scăderea marcată, uneori până la dispariție a necesarului insulinic. Se întâlnește la 30—70% din bolnavi, frecvența și durata ei fiind cu atât mai mare, cu cât diagnosticarea diabetului a fost mai precoce și profilul glicemic adus mai aproape de normal.

Remisia poate fi totală sau parțială. Cea totală se caracterizează prin menținerea unor glicemii à jeun pre și postprandială normale, o hemoglobină glicozilată normală, glicozurie absentă, o valoare normală a insulinemiei bazale și stimulate (apreciată prin peptidul C). În perioada remisiei totale insulinoterapia se întrerupe.

Remisia parțială este mult mai frecventă și cu o durată mai lungă, comparativ cu cea totală. Ea se caracterizează prin scăderea necesarului de insulină sub 0,3 u/kg corp/zi sau printr-o reducere cu peste 50% a dozelor de insulină folosite anterior. În astfel de situații, schema insulinoterapică poate să-și păstreze caracterul inițial (două sau trei prize) dar uneori, prin reducerea marcată a necesarului insulinic, se poate recurge temporar la o singură insulină cu acțiune prelungită.

Faza de remisie are un caracter tranzitor (săptămâni, luni, sau chiar 1—2 ani), necesarul insulinic revenind treptat către dozele inițiale. Se apreciază că această etapă din evoluția diabetului zaharat de tip I se datorește recuperării funcționale a unei părți din celulele beta-pancreatice care nu au fost iremediabil lezate. De asemenea, intervine creșterea sensibilității celulelor periferice la acțiunea insulinei.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie abordat într-o manieră care să le permită o cât mai largă libertate de acțiune, în paralel cu menținerea unui control glicemic optim.

La debutul bolii, tratamentul insulinic este diferențiat în funcție de prezența sau absența cetoacidozei. În prima situație, dacă cetoacidoza este severă, se instituie o terapie asemănătoare celei prezentate în coma diabetică. În absența cetoacidozei severe sau avansate, formele incipiente de cetoacidoză beneficiază de tratamentul subcutanat cu insulină rapidă umană sau porcină înalt purificată, repartizată la interval de 6 ore. Doza inițială variază în funcție de valoarea glicemiei și vârsta copilului. Dozele următoare se stabilesc în relație cu valoarea glicemiei determinată înainte de administrarea insulinei. Încă de la debut, tratamentul insulinic trebuie să aibă un caracter intensiv, cu multiple injecții de insulină administrate subcutanat, sau în cazuri deosebite să se adopte infuzia subcutanată de insulină cu ajutorul unei pompe de insulină. Cu cât tratamentul instituit la debut este mai eficace, cu atât șansele instalării unei remisii (parțiale sau totale) este mai mare.

Dozele insulinice necesare menținerii curbei glicemice, cât mai aproape de valorile normale, variază de la un copil la altul, chiar în condițiile aceleiași vârste, greutăți corporale, grad de activitate fizică etc.

În general, se estimează că în perioada de debut, necesarul insulinic este de 1 u/kgcorp, scăzând în perioada de remisie, pentru a crește ulterior la dozele inițiale. Ajustarea dozelor insulinice se face prin efectuarea de profiluri glicemice repetate. În cazul existenței posibilității autocontrolului, pacienții și îndeosebi părinții acestora sunt educați cum să-și modifice în ambulator dozele de insulină, în funcție de o serie de factori ambianți (stres, efort fizic, mici abateri de la dietă etc.). În spital, necesarul insulinic este cu 10—15% mai mare față de ambulator, datorită îndeosebi lipsei suficiente de mișcare și stării de disconfort psihic create de mediul spitalicesc.

Până la instalarea remisiei, regimul insulinic constă în trei injecții (dimineața și la prânz insulină rapidă, iar seara o insulină intermediară asociată sau nu cu una rapidă). Se preferă folosirea insulinei umane, iar în lipsă, a celei porcine înalt purificate. Când se instalează remisia parțială și necesarul insulinic este mic, se recurge doar la două prize de insulină intermediară (2/3 dimineața și 1/3 seara). O dată cu epuizarea rezervei funcționale beta- celulare și terminarea perioadei de remisie, menținerea curbei glicemice cât mai aproape de normal este dificilă, ceea ce impune din nou trecerea la injecții multiple de insulină. Acest lucru implică însă autocontrolul glicemic sub forma profilului glicemic cel puțin de două ori pe săptămână. Se urmărește ca prin insulina administrată să se imite cât mai mult secreția pancreatică fiziologică. În acest scop se creează o insulinemie bazală cu insulină lentă administrată înaintea mesei de seara sau la culcare, pe fondul căreia se asigură creșteri insulinemice rapide, cu insulină rapidă înaintea meselor de dimineață, prânz și seara. Orientativ se estimează că insulina lentă reprezintă 25—40% din totalul insulinic pe 24 de ore, iar cea rapidă 60—75% din necesarul zilnic (25—30% dimineața, 15—20% la

Scanned with OKEN Scanner

prânz și 20—25% seara). Adaptarea dozelor de insulină se face urmărind obținerea unor glicemii optime : à jeun 110—140 mg%, înaintea mesei de prânz și de seară 80—140 mg%, postprandial 120—140 mg%.

TRATAMENTUL INSULINIC LA ADOLESCENȚI

Trebuie adaptat perioadei de tranziție către maturitate, în care profundele modificări neuroendocrine cu consecințe asupra dezvoltării psihice și fizice imprimă o notă particulară insulinoterapiei. Se estimează că necesarul de insulină crește la pubertate cu 25—40%, putând ajunge până la 1,5—1,8 U/kgcorp, scăzând însă după terminarea pubertății. Adolescenții prezintă de asemenea frecvente hiperglicemii matinale, datorită elaborării în exces a hormonului de creștere (caracteristică a acestei perioade din evoluția individului). Soluția o reprezintă de multe ori deplasarea insulinei cu acțiune prelungită către ora culcării. Se poate încerca și mărirea dozei aceleiași insuline seara, însă există riscul hipoglicemiei nocturne cu hiperglicemie matinală reactivă.

FENOMENUL DAWN

Se caracterizează prin creșterea glicemiei în orele dimineții dinaintea micului dejun. El apare printr-o insuficientă insulinizare a bolnavului în cursul nopții, ceea ce-l deosebește de fenomenul Sőmogyi (prezentat la efectele secundare ale insulinoterapiei) când hiperglicemia matinală se instalează ca o reacție secundară hipoglicemiilor nocturne. Instalarea fenomenului Dawn este consecința creșterii secreției marcate a hormonului de creștere (STH) în cursul nopții, ceea ce scade sensibilitatea tisulară la acțiunea insulinei și totodată mărește producția hepatică de glucoză. Cu cât bolnavul este într-o stare de dezechilibru metabolic mai pronunțată, cu atât mai mult secreția STH-ului este mai mare. Ameliorarea controlului glicemic are efecte inverse.

Evitarea apariției hiperglicemiei matinale poate fi prevenită prin deplasarea insulinei intermediare către ora culcării (după ora 22), seara înaintea cinei efectuându-se doar insulină rapidă. Încercarea de a crește doza de insulină intermediară seara poate fi uneori eficientă, dar alteori declanșează hipoglicemii nocturne urmate de hiperglicemii reactive în cursul dimineții.

DIABETUL INSTABIL („BRITTLE DIABETES")

Este o formă particulară a diabetului zaharat insulinodependent, caracterizată prin oscilații mari și inexplicabile ale glicemiei, cu frecvente episoade de cetoacidoză și hipoglicemii rapid instalate și imprevizibile. Conduita terapeutică este dificilă, implicând un complex de măsuri dietetice, insulinoterapice, psihologice și educaționale.

Asigurarea unei insulinizări continue este esențială în diabetul instabil, prevenind astfel creșterile glicemiei și cetogeneza. Atingerea acestui scop se poate obține prin utilizarea pompelor de insulină sau recurgerea la un sistem insulinoterapic bazat pe multiple injecții cu insulină rapidă.

Scanned with OKEN Scanner

Pompele de insulină asigură eliberarea hormonală subcutanat, intravenos (într-o venă centrală) sau intraperitoneal. Studiile efectuate pe termen lung arată însă că un număr considerabil de cazuri nu beneficiază în ameliorarea controlului metabolic de pe urma pompelor de insulină. În plus, există riscul infectării la nivelul căii de bord și defectării sistemului de infuzie insulinică, instalându-se hipo- și hiperglicemii. De asemenea, prețul ridicat al pompelor și faptul că jenează pacientul reprezintă inconveniente care limitează în plus recurgerea la utilizarea lor practică.

Mult mai frecvent se recurge la sistemul injectării de insulină rapidă, la interval de 6 ore, pentru a preveni creșterile glicemice severe. Durata de acțiune eficientă a insulinei rapide depinde și de cantitatea administrată (cu cât doza este mai mare cu atât crește până la un anumit interval și perioada de acțiune a insulinei). Se pare că recurgerea la doze care să țină peste 6 ore ($\geqslant$20 u/doză) poate produce hipoglicemii la 3 ore de la injectare, ceea ce ar dezechilibra suplimentar diabetul instabil. De aceea, unii autori recomandă a se folosi pe doză nu mai mult de 15 u, exceptând situațiile de insulinorezistență.

Cel puțin la începutul tratamentului folosirea de insuline cu acțiune prelungită (în scopul asigurării insulinemiei bazale) nu este recomandată, întrucât ar îngreuna adaptarea terapeutică a dozelor de insulină rapidă. Chiar dacă valorile glicemice sunt menținute la niveluri apropiate de normal, se continuă administrarea de insulină rapidă în doze variind între 5 și 15 u pe doză. În cazul instalării hipoglicemiei, se injectează minimum 4—5 u de insulină și i se dă bolnavului suc de fructe sau fructe asociate hidraților de carbon cu absorbție lentă. În acest fel se previne deficitul insulinic pentru următoarele 5—6 ore.

Această terapie este inițiată întotdeauna în spital și se face concomitent cu un program intens de educație a pacientului privind sistemul de autocontrol glicemic cu corecția insulinică de rigoare. După obținerea controlului diabetului labil se poate adăuga la schema insulinoterapică insulină intermediară, reducându-se concomitent numărul dozelor de insulină rapidă.

Un alt aspect al terapiei diabetului labil și strâns corelat cu insulinoterapia este gradul de hidratare al bolnavului. Dacă apare deshidratarea intervine întârzierea absorbției insulinei din țesutul subcutanat și instalarea concomitentă a insulinorezistenței proporțional cu gradul de deshidratare și a eventualei cetoacidoze asociate. Aceste fenomene concură la neasigurarea unei insulinizări adecvate și implicit a variațiilor glicemice ce se întâlnesc în diabetul labil. Deshidratarea apare rapid prin diureză osmotică dacă glicemia depășește constant pragul renal, mai ales dacă nu se consumă la timp cantități corespunzătoare de apă. Pentru a prevenitâmpina diureza osmotică se recomandă ca în cazurile în care glicemia depășește 250 mg%, pacientul să nu mănânce dacă este ora mesei, și să-și administreze doza de insulină rapidă. Dacă după 1—2 ore glicemia nu a scăzut, se injectează doze suplimentare de insulină rapidă și se păstrează postul alimentar până la reducerea glicemiei. Neadministrarea de alimente se datorează faptului că prin hrănire, crește cantitatea de hidrați de carbon absorbabili care trecând în sânge, pot ridica glicemia până la 500 mg% sau chiar mai mult, cauzând

Scanned with OKEN Scanner

o importantă diureză osmotică. În cazurile severe, corecția deshidratării se poate obține numai prin administrarea de fluide și insulină pe cale intravenoasă.

ALTE MODALITĂȚI INSULINOTERAPICE

POMPELE DE INSULINĂ

Pompele de insulină reprezintă modalități tehnice de asigurare a unei perfuzii continue de insulină, cu debit constant, în scopul asigurării unei insulinizări bazale, pe fondul căreia se eliberează înainte de fiecare masă principală, cantități suplimentare de insulină, pentru a reduce glicemiile postprandiale.

Pompele de insulină sunt dispozitive extracorporale sau implantabile, miniaturizate, care au înglobate în structura lor un rezervor insulinic, pus în contact cu un cateter sau o canulă continuate cu ace atraumatice. Se folosește numai insulină cu acțiune rapidă. Ea este injectată intravenos, intramuscular, intraperitoneal sau subcutanat.

Pompele insulinice cu perfuzare intramusculară au plasată canula la nivelul mușchiului deltoid sau regiunii suprascapulare. Ele au o întrebuințare limitată datorită dificultăților tehnice pe care la ridică, infecțiilor și tendinței de fibroză locală.

Pompele insulinice cu perfuzare intravenoasă injectează insulina prin intermediul unui cateter într-o venă centrală. Întrebuințarea lor de-a lungul câtorva luni sau ani are rezultate contradictorii. Unele studii afirmă obținerea unui excelent control metabolic, altele îl neagă. Prezența riscului crescut de infecție la locul de inserție a cateterului, a septicemiei sau trombozei venei centrale limitează acest tip de insulinizare doar la cazuri particulare.

Pompele insulinice cu perfuzare intraperitoneală au fost concepute în ideia de a asigura o insulinemie mai ridicată în sistemul portal și implicit de a diminua eficient gluconeogeneza și glicogenoliza hepatică. Comparativ cu alte pompe insulinice, la o doză egală de insulină se obține o glicemie mai joasă, iar efectul se instalează mai rapid. Dificultățile tehnice, costul ridicat și riscurile postoperatorii (infecții, obstrucția cateterului etc.) au limitat mult prescripțiile acestei modalități insulinoterapice. Menționăm că pompele implantabile folosesc injectarea insulinei pe cale intraperitoneală sau intravenoasă.

Pompele insulinice cu perfuzare subcutanată (PiSC) sunt cel mai frecvent utilizate. Sistemul de asigurare al insulinemiei bazale este prefixat în funcție de necesarul insulinic al bolnavului, iar dozele preprandiale sunt eliberate (cel mai adesea după o prealabilă testare glicemică) prin apăsare de către pacient pe un buton al pompei. Ultimele tipuri de pompe au posibilitatea programării anticipate, pe mai multe niveluri, în funcție de cerințele anumitor perioade ale zilei, a ritmului de perfuzie bazal (ex. în orele dinaintea micului dejun dacă există fenomenul „dawn"). De asemenea, sunt dotate cu sisteme de alarmă pentru eventualitatea obstrucției canulei, golirii rezervorului insulinic sau

Scanned with OKEN Scanner

terminării bateriei. Canula se termină cu un ac fin încadrat posterior între niște „aripioare" de plastic. Acul este introdus subcutanat de către pacient în partea anterioară a abdomenului, pe părțile laterale ale brațelor, coapselor și feselor. El nu trebuie plasat prea superficial întrucât apar tulburări ale absorbției insulinei și implicit ale controlului glicemic. Locul de implantare trebuie schimbat la 1—2 zile sau imediat dacă apar semne locale de inflamație. Fixarea la tegument se realizează prin intermediul unui plasture care imobilizează „aripioarele" acului. Pompa de insulină ca atare este extracorporeală și se fixează la centură. PISC eliberează aproape jumătate din doza zilnică de insulină la un ritm bazal cu o medie la adult de 1,1 u/oră (0,5—2 u/oră) sau 15 mU/kg/oră. Dozele preprandiale se administrează cu 15—30 minute înaintea meselor principale. Ele se împart în trei părți aproximativ egale (mai mare cea de dimineață) din cealaltă jumătate a dozei zilnice de insulină. În mod obișnuit nu este nevoie de suplimentări insulinice înainte de gustări. Insulinemia bazală poate fi ajustată prin controlul glicemiei matinale (à jeun). De asemenea, dozele insulinice pot fi ajustate în funcție de suplimentele alimentare prin detecția glicemiei la 90 de minute după mese. Proporția finală între insulinemia prandială și cea bazală este de aproximativ 55/45. Unii autori recomandă însă un raport invers.

Menționăm că menținerea unui aparent ritm insulinemic bazal constant este obținut prin frecvente și mici impulsuri de injectare subcutanată a insulinei. Întrucât aceasta se absoarbe relativ lent, simulează o veritabilă perfuzie subcutanată a insulinei. Strategia creată permite totodată prelungirea activității electrice a bateriei. Disponibilitatea volumetrică a insulinei poate fi modificată prin schimbarea frecvenței pulsurilor.

S-a demonstrat că nivelul plasmatic al insulinei obținut prin injectare subcutanată sau intravenoasă la același ritm este aproape identic. Acest lucru sugerează faptul că degradarea subcutanată a insulinei este foarte limitată. Întrucât este necesar un interval de 6—8 ore de la începutul funcționării pompei pentru atingerea platoului insulinemic bazal, aceasta implică o acumulare considerabilă de insulină în țesutul subcutanat (aproximativ 5 u; cantitate ce depinde de fluxul sanguin de la locul de infuzie subcutanată a insulinei). Acest depozit permite asigurarea unei perioade de insulinizare continue, încă aproape 2 ore, în cazul întreruperii deliberate (ex. pentru a face baie) sau accidentale a funcționării pompei de insulină.

PiSC ca și celelalte pompe de insulină se instalează pacienților în condiții de spitalizare. Concomitent se realizează un intens program de educație privind folosirea și îngrijirea pompei, monitorizarea glicemică și ajustarea insulinică corespunzătoare, atitudinea în fața diferitelor afecțiuni, stărilor hipo și hiperglicemice, distrugerea accidentală a pompei. Se urmărește ca prin PiSC să se obțină o glicemie à jeun între 70—110 mg% și postprandială sub 180 mg%. Utilizarea PiSC nu este lipsită de riscuri. În timpul unui singur an, pot apărea până la 86% tulburări în sistemul de infuzie subcutanată a insulinei. În 96% din cazuri sunt probleme legate de sistemul de injectare, canulă, ace sau locul de administrare a insulinei și doar în 4% din situații, probleme legate de funcționarea pompei. Aceste disfuncționalități explică frecvența relativ ridicată a cetoacidozelor găsite în unele studii privind eficiența PiSC.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește influența PiSC asupra complicațiilor cronice ale diabetului zaharat, rezultatele au aspecte diverse. Cele mai multe studii relevă o alterare inițială a retinopatiei diabetice, concomitent cu ameliorarea controlului glicemic. În schimb, se constată o descreștere a excreției de microalbumină și o diminuare a grosimii membranei bazale glomenulare. Asupra sistemului nervos periferic se constată creșterea conducerii influxului nervos, îndeosebi în fibrele motorii. Pe de altă parte, dacă bolnavii erau dezechilibrați metabolic anterior instituirii PiSC, pot apărea dureri violente în nervii periferici. Explicația este datorată persistenței mai îndelungate a unor cantități crescute de glucoză în filetele nervoase care nu diminuă concomitent cu glicemia. Se creează astfel o osmolaritate intraneuronală mai ridicată, ce atrage apa din interstițiu și care prin destinderea fibrelor nervoase provoacă dureri. Din aceste considerente glicemia trebuie scăzută progresiv, iar în eventualitatea în care durerile violente au fost deja declanșate, se poate reveni temporar pe niveluri glicemice ceva mai ridicate decât cele obținute inițial prin PiSC.

În ceea ce privește influența pompelor de insulină (indiferent de tipul folosit) asupra echilibrului metabolic, principalele lor efecte sunt următoarele: apropierea profilului glicemic de valorile fiziologice, normalizarea concentrației sanguine a aminoacizilor (inclusiv a alaninei, valinei, leucinei și izoleucinei), normalizarea lactaților, piruvaților, acizilor grași și corpilor cetonici sanguini, ameliorarea considerabilă a profilului lipidic (scad trigliceridele, colesterolul total, LDL-colesterolul și crește HDL-colesterolul).

Selecția bolnavilor pentru trecerea pe tratament cu infuzie continuă de insulină se face în mod selectiv, ținând cont de criteriile prezentate în tabelul 27. Menționăm că deși sarcina și perioada preconcepțională pot beneficia foarte bine de pe urma terapiei cu pompe de insulină, sunt studii care indică că tratamentul convențional intensiv cu multiple prize de insulină ar avea efecte asemănătoare.

TABELUL 27

Indicațiile pompelor de insulină

Neoptimizarea controlului glicemic prin tratamentul convențional cu prize multiple de insulină
Inacceptarea de către bolnav a prizelor multiple de insulină și existența posibilității terapiei prin perfuzie continuă cu insulină
Mod de viață inadaptabil cu rigurozitatea respectării dietei și orelor de masă
Sarcina și perioada preconcepțională
Diabetul instabil
Nefropatia diabetică

PANCREASUL ARTIFICIAL

Este un aparat ce nu poate fi purtat de către individ și care realizează concentrații sanguine și tisulare de insulină adecvate nevoilor de fiecare moment ale organismului, imitând astfel într-o mare măsură

Scanned with OKEN Scanner

secreția fiziologică de insulină. El are la bază patru componente principale : corpul pompei de prelevare a sângelui, analizatorul glicemiei, ordinatorul, corpul pompei de injecție.

Există totodată un imprimator care afișează în fiecare minut glicemia medie și cantitățile de insulină sau glucoză (în funcție de nivelul glicemiei) ce trebuie injectate în minutul în curs.

Pancreasul artificial este un aparat „cu circuit închis", deoarece eliberarea de insulină (intravenos) este independentă de intervenția omului, toate etapele fiind automate, inclusiv dozarea glicemiei care dictează cantitățile de insulină și/sau glucoză care trebuie perfuzată instantaneu.

Dificultățile de manevrare fac ca indicațiile pancreasului artificial să fie reduse ca număr și ca durată de folosire. Acestea sunt : comele diabetice, asistența gravidei în cursul travaliului, obținerea unor profile glicemice optime în diabetul instabil, asistența metabolică după intervenții chirurgicale (inclusiv la nediabetici după intervenții chirurgicale pentru insulinoamie, pancreatectomii totale, grefe de pancreas sau de insule Langerhans), hemodializă la diabetici, favorizarea inducerii fazei de remisie.

TRANSPLANTUL DE PANCREAS

În cadrul terapiei diabetului zaharat, transplantul de pancreas se face pentru obținerea normoglicemiei, independenței de aportul exogen de insulină și pentru prevenirea sau oprirea progresiunii complicațiilor cronice ale bolii metabolice. Spre deosebire de transplantul de inimă sau ficat care urmărește salvarea vieții, cel de pancreas nu face decât să amelioreze calitatea acesteia. În cazul rejecției grefului, se impune revenirea la terapia cu insulină exogenă.

Grefa pancreatică se consideră funcțională cât timp asigură insulinoindependență și normoglicemie. Ea se obține fie de la pacienți decedați, cărora li se extirpă imediat pancreasul ce se introduce în condiții de conservare hipotermică și soluții electrolitice (eficiența grefei scade evident dacă durata conservării depășește cu mult 24 de ore) fie de la rudele diabeticului. Cu cât diferențele sistemului antigenic HLA între primitor și donator sunt mai mici, cu atât supraviețuirea grefei este mai lungă. Antigenele locusurilor DR au cel mai puternic efect. Dacă nepotrivirile antigenice DR sunt zero, supraviețuirea grefei la un an este de 78%. Dacă acestea sunt în număr de 1 sau 2, atunci supraviețuirea grefei la același interval de timp este doar de 62%, respectiv 58%. Rezultatele cele mai bune se obțin în cazul recoltării grefei de la rude. În astfel de situații se extirpă împreună cu o parte din pedicul vascular 50% din pancreasul donatorului. Deși există pericolul instalării diabetului zaharat la donator, în marea majoritate a cazurilor acest lucru nu se întâmplă, dacă se ține seama de următoarele criterii : pancreasul endocrin al donatorului să fie în bună stare de funcționare (preoperator se face testul de toleranță la glucoză i.v. și se observă îndeosebi integritatea primei faze secretorii a insulinei), rudele bolnavului să aibă o vârstă cu 10 ani mai mare decât vârsta de debut a diabetului zaharat a primitorului grefei ; exereza pancreatică să nu depășească 50%. În aceste condiții, riscul instalării diabetului zaharat la donatori nu este evident mai mare ca

Scanned with OKEN Scanner

în rândul restului populației. Concomitent cu selecția antigenică a grefelor se recurge la imunosupresie. Inițial se administrează globuline antilimfocitare, Ciclosporină, Azatioprină și Prednison iar în faza de menținere a terapiei antirejecție ultimele trei medicamente.

Un rol foarte important în succesul terapeutic îl are și tehnica chirurgicală. În prezent se preferă cel mai mult drenajul exocrin al grefei pancreatice în vezica urinară. Pe această cale se poate aprecia diagnosticul precoce al rejecției și se poate interveni terapeutic cu succes în timp util, întrucât monitorizarea amilazuriei atenționează în cazul scăderii sale o viitoare hiperglicemie secundară respingerii greforului. Dacă tratamentul se administrează după apariția hiperglicemiei, rezultatele pozitive sunt foarte slabe sau absente.

În ceea ce privește influența transplantului asupra complicațiilor cronice ale diabetului, se constată următoarele: crește conducerea influxului nervos prin filetele nervoase (în cazul asocierii uremiei rezultatele sunt modeste); stabilizarea retinopatiei diabetice (în formele avansate rezultatele imediate nu sunt benefice); ameliorarea nefropatiei diabetice (în cazul în care transplantul de pancreas se face premergător celui de rinichi — la cei cu IRC aflați în stadiul uremic —, se previne apariția leziunilor de nefropatie diabetică, iar dacă transplantul pancreatic s-a făcut după cel renal, se stopează evoluția leziunilor glomenulare).

Criteriile de selecție a bolnavilor pentru transplantul de pancreas sunt redate în tabelul 28.

TABELUL 28

Criterii de selecție a cazurilor pentru transplantul de pancreas la diabetici

1. Uremie pe fond de nefropatie diabetică — se face transplant simultan, de rinichi și de pancreas.
2. Transplant renal relativ recent — se face transplantul pancreatic pentru a preveni instalarea nefropatiei diabetice
3. Complicații cronice precoce ale diabetului zaharat, în condițiile în care beneficiul terapeutic este mai mare decât efectele secundare ale imunosupresiei
   — O atenție deosebită se acordă bolnavilor cu nefropatie diabetică incipientă (dacă clearence-ul la creatinină > 70 ml/min. ciclosporina este bine tolerată).

TRANSPLANTUL DE INSULE LANGERHANS

Transplantul de insule Langerhans (IL) este considerat în prezent ca o posibilitate terapeutică încă experimentală. Deși ideea este prezentă de peste două decenii, au existat numeroase dificultăți în izolarea și menținerea viabilității IL. Prin tehnicile folosite în prezent se pot obține 3 000—6 000 de IL/g de țesut pancreatic cu o puritate de 70—95% IL. Dintr-un pancreas uman se pot obține astăzi în jur de 250 000—600 000 de IL (în funcție de cantitatea disponibilă a pancreasului și

Scanned with OKEN Scanner

de integritatea acestuia). Succesul izolării insulare depinde dacă această operațiune s-a făcut până la 12 ore după recoltarea pancreasului. Preparatele insulare purificate pot fi menținute în cultură la 24°C timp de 7 zile. Perfuzarea lor cu glucoză în concentrații diferite permite măsurarea eliberării de insulină. Creșterea temperaturii la 37°C după 7 zile nu le modifică răspunsul insulinosecretor la glucoză. În prezent se estimează că pentru asigurarea succesului unui transplant sunt suficiente 250 000 de IL. După o anestezie locală ele se introduc în vena ombilicală, de unde ajung în ficat, urmând a elibera la acest nivel insulina.

În ultimul timp s-au obținut IL din pancreasul fetal uman, a căror posibilitate de replicare în vitro a fost deja demonstrată.

În stadiul actual al cercetărilor, transplantul de insule Langerhans este viabil doar pentru cel mult câteva luni. Urmează ca în următorii ani să se aprecieze valoarea terapeutică a acestui tip de transplant, să se crească durata funcționalității insulare și să se găsească modalitățile cele mai optime de a reduce imunogenicitatea insulelor Langerhans. Se pare că prin microîncapsulare un fragment izolat de țesut endocrin poate fi protejat de respingerea umană.

ADMINISTRAREA NAZALĂ A INSULINEI

Administrarea nazală a insulinei datează de peste 60 de ani, însă rezultatele nu au fost pozitive. Explicația este dată în primul rând de dificultățile de traversare a mucoasei nazale de către insulină. În prezent, pentru a depăși acest impediment, insulina trebuie mixată cu acizi biliari și derivați de-ai lor, acid jusidic, eteri de polioxietilenă, dezoxicolat de sodiu. Consecințele utilizării pe termen lung a acestor substanțe asupra mucoasei nazale nu sunt cunoscute. Studiile experimentale făcute prin mixarea insulinei cu dezoxicolat de sodiu 1% și administrarea sub formă de spray au arătat că insulinemia maximă apare după 10 minute și reprezintă 10% față de administrarea aceleiași cantități de insulină pe cale i.v. Efectul hipoglicemiant maxim este atins după 30 de minute, iar revenirea la glicemia anterioară după 60—80 minute. În cazul asocierii insulinei cu polioxietilen — 9 — lauril — eter 1%, se recurge la administrarea sub formă de spray în doză de 1 u/kg corp înainte de masă pe fondul unei insulinemii bazale obținută prin injectarea subcutanată de insulină ultralentă. În prezent se consideră că folosirea căii nazale pentru administrarea de insulină este limitată de mai mulți factori. Dintre aceștia menționăm : durata scurtă de acțiune (în jur de o oră), ceea ce face obligatoriu asocierea cu calea subcutanată ; necesarul unor mari cantități de insulină (ceea ce implică un preț de cost ridicat) pentru a obține o insulinemie eficientă, întrucât biodisponibilitatea ei este doar de la 10—30% (o parte din insulină se elimină cu secrețiile nazale, iar alta este degradată de peptidazele locale) ; absorbția neuniformă a insulinei datorită condiției variabile a mucoasei nazale ; potențialul de alterare a mucoasei de către substanțele adjuvante asociate insulinei ; reproductibilitatea scăzută și heterogenitatea individuală.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA ANTIDIABETICĂ ORALĂ

Descoperirea agenților farmacologici orali cu potențial de corecție a tulburărilor metabolismului glucidic, lipidic și proteic întâlnite în diabetul zaharat, datează de peste o jumătate de secol. La primele descoperiri s-au adăugat cu timpul o gamă largă de produse medicamentoase, care au fost testate asupra potențialului lor hipoglicemiant și al reacțiilor adverse. Unele dintre acestea s-au dovedit toxice, motiv pentru care au fost scoase din spectrul terapeutic ; altele sunt încă controversate din punct de vedere al eficienței terapeutice și insuficient de sigure privind consecințele lor asupra organismului, în condițiile întrebuințării îndelungate. În ultimele două decenii s-au obținut o serie de medicamente cu putere hipoglicemiantă marcată (raportată la dozele prescrise) și care s-au dovedit în mare parte extrem de utile în tratamentul diabetului zaharat. Un aspect interesant al conduitei terapeutice îl reprezintă asocierea de dată relativ recentă a unora dintre agenții hipoglicemianți orali cu insulină.

Antidiabeticele orale au fost clasificate în două mari grupe : derivați de sulfoniluree și derivați de biguanidă. Ele se deosebesc prin caracteristici structurale, indicații terapeutice și efecte adverse. Acestor două grupe mari de antidiabetice orale li s-au asociat în ultimul timp și alte produse antidiabetice orale, dintre care unele se dovedesc a fi adjuvanți prețioși în tratamentul diabetului zaharat insulinoindependent.

DERIVAȚII DE SULFONILUREE

Din punct de vedere al vechimii în tratamentul diabetului zaharat sulfonilureicele se împart în două generații. Prima este compusă din medicamentele folosite începând cu deceniul al cincilea, și este reprezentată, în principal, din Tolbutamid, Cartubamid, Clorpropamid, Acetohexamid, Glicodiazin, Tolazamid, Glihexilamid. Acestea, deși au avut o largă întrebuințare, în prezent sunt mai puțin folosite. Ele necesită doze mari pentru obținerea efectului hipoglicemiant. Generația a doua de sulfonilureice s-a introdus în ultimele două decenii și este eficace în doze mult mai mici. Din ea fac parte glibenclamidul, gliclazidul, glipizidul, glibornuridul, glisopexidul, gliquidonul. În tabelul 29 sunt redate principalele sulfanilureice aparținând celor două generații împreună cu câteva din proprietățile lor farmacologice.

FARMACOCINETICĂ

Cu toate că sulfonilureicele sunt în general rapid absorbite din tractul gastrointestinal, proprietățile lor fizice și corelarea cu ingestia alimentară pot modifica viteza pasajului prin mucoasa tubului digestiv. Astfel, absorbția glipizidului este întârziată cu o jumătate de oră dacă medicamentul este luat în timpul mesei, motiv pentru care acesta ar trebui luat cu 30 de minute înainte de masă. Absorbția glibenclamidului nu este afectată de alimentație, dar necesită 30—60 de minute până atinge nivelul capabil să reducă glicemia. Din acest motiv este recoman-

Scanned with OKEN Scanner

dabilă luarea sa înaintea meselor. Pătrunse în torentul circulator, sulfonilureicele se leagă de proteinele plasmatice (îndeosebi albumine) în proporție de 75—95%. Moleculele de albumină au mai multe locuri de atașare cu afinități diferite pentru sulfonilureice. Prima generație de sulfonilureice este captată de albumine prin legături ionice la nivelul anumitor regiuni, în timp ce generația a doua de sulfonilureice este legată de zone nepolarizate ionic. Prima generație este cunoscută a influența și a fi influențată de medicamente care prezintă interreacții ionice cu albumina. Cel puțin din punct de vedere teoretic, a doua generație de sulfonilureice ar trebui să fie mai puțin susceptibilă la acest gen de interacțiuni.

Metabolizarea sulfonilureicelor are loc în ficat, rezultând produși inactivi cu excepția acetohexamidei (al cărui produs de degradare L-hidroxihexamida are o putere hipoglicemiantă de 2,5 ori mai mare decât baza), tolazamidei (trei metaboliți inactivi și trei hipoglicemianți) și mai puțin a glibornuridei (un metabolit din 6 este activ).

Eliminarea compușilor de metabolism se face îndeosebi pe cale renală, exceptând gliquidona care se excretă biliar. Menționăm că clorpropamida se excretă ca atare în proporție de aproximativ 90%, de unde rezultă riscul acumulării ei în condițiile instalării insuficienței renale.

Ținând cont de durata de acțiune a sulfonilureicelor, acestea se împart în medicamente cu durată de acțiune scurtă (Tolbutamid), intermediară (Tolazamide, Acetohexamide, Glipizide, Gliclizide) și lungă (Glibenclamid, Clorpropamid).

Rata de metabolizare și de excreție a sulfonilureicelor prezintă variații individuale importante, probabil determinate genetic. Aceeași doză, administrată la diverși subiecți se însoțește de concentrații plasmatice evident diferite.

Conform estimărilor făcute de Scott și Poffenbarger, aproximativ o treime din populație este lent eliminatoare de sulfonilureice și o proporție nedefinită rapid eliminatoare. Consecințele acestor aspecte sunt riscul important de hipoglicemie prin acumularea sulfonilureicelor și metaboliților lor la lent excretori sau în caz de insuficiență renală și/sau hepatică ; lipsa efectului hipoglicemiant la rapid excretori ; necesitatea reducerii dozelor de acetohexamidă și clorpropamidă și administrarea lor într-o singură priză în scopul evitării instalării hipoglicemiilor.

PRINCIPALELE CARACTERISTICI ALE SULFONILUREICELOR

În tabelul 29 sunt prezentate durata de acțiune, dozele zilnice uzuale, dozele maxime și concentrația pe comprimat a principalelor sulfonilureice.

Tolbutamidul a fost introdus în terapeutica diabetului zaharat din 1956 și a fost întrebuințat pe scară largă. El are o durată scurtă de acțiune fiind metabolizat în ficat la carboxiderivați total inactivi. Aceste caracteristici îl fac într-un fel mai puțin eficient, dar mult mai sigur în comparație cu alte sulfonilureice față de riscul hipoglicemiant. El poate fi folosit îndeosebi la vârstnici sau la cei cu alterare moderată a funcției renale.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 29

Principalele sulfonilureice de generație I și II

D.C.I.	Unele preparate	Cantit. de medicament pe cpr.	T 1/2 limite și medie (ore)	Durata de acțiune (ore)	Doza zilnică uzuală (mg)	Doza zilnică maximă	Excreție renală (mg)
Tolbutamida (I)	Tolbutamid, Rastinon, Artosin, Orinase, Dolipol etc.	0,5—1 g	4—25 (7)	6—8	1 000—2 000	3 g	100
Clorpropamidă (I)	Diabinese, Diabetoral etc.	0,125—0,250 g	25—60 (35)	24—72	100—500	0,5 g	90—95
Acetohexamida (I)	Dymelor	0,250—0,500 g	1—2 (1,5)	8—12	100—1 500	1,5 g	75
Tolazamida (I)	Tolinase, Tolanase	0,100 g; 0,250 g; 0,500 g	7	12—18	100—1 000	1 g	95
Glibenclamida (II)	Glibenclamid, Glyburide, Englucon, Benglamid, Daonil etc.	2,5 mg; 3,75 mg; 5 mg	5	16	2,5—15	20 mg	50
Glipizida (II)	Minidiab etc.	5 mg	6	12—14	2,5—40	40	70
Gliclazida (II)	Diamicron etc.	80 mg	6—15 (10)	6—12	80—240	240 mg	60—70
Glibornurida (II)	Glutril, Gluborid etc.	25 mg	8	8—12	12,5—75	100 mg	65
Gliquidona (II)	Glurenorm etc.	15—30 mg	1,5—2	5—7	15—120	180 mg	5 (95% biliar)
Glisoxepida (II)	Prodiaban etc.	4 mg	1,7	8—24	2—16	—	80

Scanned with OKEN Scanner

Clorpropamidul a fost introdus în practica medicală din 1957. El are o putere hipoglicemiantă (apreciată la aceeași doză) de aproape cinci ori mai mare ca tolbutamidul. Are cea mai mare durată de acțiune dintre sulfonilureice datorită timpului său de înjumătățire prelungit. Se administrează în doză unică. Perioada de atingere a unei concentrații sanguine relativ stabile este apreciată la 7—10 zile. Incidența hipoglicemiilor este crescută, motiv pentru care se utilizează cu precauție la vârstnici și nu se recomandă în cazul alterării funcției renale. Printre sulfonilureice, clorpropamidul este unic prin efectul său asupra metabolismului hidric. El reține apa ca urmare a stimulării eliberării de hormon antidiuretic și potențării acțiunii sale. De aici rezultă riscul în anumite circumstanțe de instalare a retenției hidrice și a hiponatremiei. Dacă se ia concomitent cu alcoolul, clorpropramidul poate induce la subiecții predispuși genetic pentru diabet, un efect antabuz („flushing syndrome"). Ocazional, acest agent hipoglicemiant declanșează reacții cutanate de hipersensibilitate, tulburări hematologice și hepatice.

Acetohexamida a fost introdusă în terapeutica diabetului zaharat în 1963, fiind cu puțin mai eficientă ca Tolbutamidul. Are o durată de acțiune intermediară, putând fiind administrat în două prize. Întrucât produșii săi de metabolizare (de 2,5 ori mai activi ca substanța de bază) sunt excretați prin urină, ea este contraindicată în insuficiența renală. Acetohexamida are atât proprietăți uricozurice cât și diuretice.

Tolazamida a fost întrebuințată începând cu 1966, având o putere hipoglicemiantă puțin mai mare ca Tolbutamidul. Are o durată de acțiune intermediară, motiv pentru care poate fi prescrisă în două prize. Prin prisma riscului instalării hipoglicemiilor, ca și Tolbutamidul, este într-un fel mai puțin riscant pentru bolnavii cu alterare a funcției renale.

Glibenclamidul este preparatul de sulfonilurее din generația a II-a cel mai frecvent folosit. Raportat la doză el este de 50—100 de ori mai eficient decât tolbutamidul. Deși are un timp de înjumătățire relativ mic, acțiunea hipoglicemiantă este prelungită, putându-se administra în două prize. Jumătate din cantitatea luată se elimină renal și jumătate biliar. Se recomandă a fi luat cu 30 de minute înainte de masă (timp necesar atingerii concentrației sanguine eficiente terapeutic). Întrucât în fazele inițiale ale administrării se constată un efect insulinosecretor puternic, terapia se începe cu doze mici. Dacă hipoglicemiile apar la doze de 2,5 mg/zi, atunci se estimează că echilibrul glicemic poate fi atins în cele mai multe cazuri doar printr-o dietă riguros respectată, asociată unui program de exerciții fizice zilnice. În afara efectului hipoglicemiant, glibenclamidul are și proprietăți diuretice moderate.

Glipizidul, introdus în 1973, are o putere hipoglicemiantă comparabilă cu glibenclamidul. Este rapid și complet absorbit în tubul digestiv. Se administrează în două prize, având o durată de acțiune de 12—14 ore. Este metabolizat în ficat în metaboliți activi. Riscul hipoglicemiei tardive este mai mic față de glibenclamid.

Gliclazidul are o putere hipoglicemiantă între Glibenclamid și prima generație de sulfonilureice. Interesul larg pentru întrebuințarea acestui agent hipoglicemiant este datorat asocierii unei acțiuni antiagregante plachetare (unii autori o neagă) și unei potențiale influențe favorabile asupra evoluției retinopatiei diabetice.

Scanned with OKEN Scanner

MECANISMELE DE ACȚIUNE

Modalitățile prin care sulfonilureicele reduc glicemia sunt reprezentate de creșterea secreției de insulină și potențarea acțiunii sale la nivelul țesutului muscular, adipos și hepatic.

Creșterea secreției de insulină este un fenomen tranzitoriu ce apare în primele luni până la un an de la începutul administrării medicației. Ulterior insulinemia revine la valorile dinaintea tratamentului sau chiar mai mici, cu toate că efectul hipoglicemiant se menține. Cauza reducerii insulinosecreției pare să fie tocmai diminuarea glicemiei indusă de sulfonilureice. Hiperglicemia potențează acțiunea insulinosecretorie a sulfonilureicelor.

Inducerea insulinosecreției se datorează cuplajului agenților farmacoterapici cu membrana β-celulară și inhibiției efluxului de potasiu ce are drept rezultat depolarizarea membranei celulare. Consecința acestui fapt o reprezintă deschiderea canalelor de Ca^{++} și pătrunderea masivă a acestor ioni în celulă. Ei inițiază contracția microfilamentelor citoscheletice și exocitoza granulelor în care este depozitată insulina.

Potențarea acțiunii insulinei reprezintă cel de-al doilea mecanism hipoglicemiant ce se menține de-a lungul întregii perioade de administrare a sulfonilureicelor. La nivel hepatic se constată scăderea producției de glucoză prin reducerea procesului de gluconeogeneză. La nivelul celulelor adipoase și musculare apare o captare crescută a glucozei sangvine ca urmare a potențării acțiunii insulinei la nivel postreceptor.

EFECTE CLINICE

Terapia cu sulfonilureice duce la ameliorarea metabolismului glucidic, lipidic și proteic la bolnavii cu diabet zaharat decompensat. Cele mai bune rezultate se obțin la pacienții cu greutate corporală normală sau crescută, în vârstă de peste 40 de ani și care au eventual testat un necesar mai mic de 20 unități de insulină pe zi. Aprecierea echilibrului glicemic se face după criteriile menționate în tabelul 30. Specificăm că

TABELUL 30

Estimarea controlului glicemic în diabetul zaharat tip II
(după „Joslin clinic group")

Relația cu alimentația	Glicemia foarte bună (mg %)	Glicemie bună (mg %)	Glicemie nesatisfăcătoare (mg %)
A jeun	110	130	>130
1 oră	150	180	>180
2 ore	130	150	>150
3 ore	110	130	>130

Scanned with OKEN Scanner

evaluările prezentate sunt valabile numai pentru diabeticii fără retinopatie diabetică avansată, situație în care pentru menținerea acuității vizuale (mai ales dacă bolnavul a avut valori glicemice crescute timp îndelungat și reducerea glicemică nu s-a făcut lent și progresiv) și evitarea hipoglicemiilor (pot precipita hemoragii retiniene) se acceptă valori glicemice mai mari. Din aceleași considerente, la bolnavii cu cardiopatie ischemică cronică, se acceptă glicemii ușor mai ridicate, întrucât eventualele hipoglicemii pot precipita instalarea aritmiilor fatale sau a infarctului de miocard.

În unele situații, instituirea tratamentului cu sulfonilureice este însoțită de la început de insucces terapeutic (rezistență primară), iar alteori, acest fenomen apare după o perioadă variabilă de timp (rezistență secundară).

Rezistența primară apare la 10—20% din bolnavi, cu mai mare frecvență la cei subponderali (rezistența primară este mai mare la cei ce cântăresc 85% din greutatea ideală față de cei ce cântăresc 85—115% din valoarea greutății ideale) cu vechimea bolii de peste 5 ani sau care au avut un necesar anterior de insulină de peste 20 unități pe zi și la care se încearcă trecerea pe tratament oral. Unii dintre acești pacienți sunt recrutați dintre cei cărora nu li s-a diagnosticat forma insulinodependentă a bolii. Mecanismul principal al instalării rezistenței primare este lipsa posibilității sulfonilureicelor de a potența acțiunea insulinei și nu insuficiența insulinosecretorie.

Rezistența secundară la sulfonilureice apare într-o proporție anuală de 5—10%, astfel încât după 10 ani de tratament efectul terapeutic mai este obținut numai la maximum 15% dintre diabetici. După unii autori rezistența secundară este mai mare (15—30% din bolnavii tratați). În estimarea corectă a cazurilor de rezistență secundară se recomandă ca acestea să fie recrutate din rândul bolnavilor cu o glicemie medie zilnică mai mare de 12 mmol/l ce au avut înainte un răspuns de minimum 2 ani la terapia sulfonilureică; care nu au prezentat în momentul testării glicemice afecțiuni intercurente, nu aveau abateri alimentare sau câștig ponderal. Reinstituirea corectă și în timp util a dietei adecvate, scăderea ponderală sau îndepărtarea intercurenței (infecții, boli cardiovasculare etc.) restabilesc, într-o proporție importantă, un răspuns terapeutic bun la sulfonilureice. Rezistența secundară este probabil datorată în cele mai multe situații scăderii capacității funcționale a celulelor β-pancreatice. Într-un număr de 23% din cazuri se decelează anticorpi antiinsulari, ceea ce ilustrează una dintre posibilitățile de consum a rezervelor β-celulare.

INDICAȚII TERAPEUTICE

Întrucât sulfonilureicele acționează prin creșterea secreției de insulină și ameliorarea periferică a acțiunii acesteia, ele își găsesc utilitatea practică de persoanele cu rezerve insulinosecretorii considerabile, încadrate în grupul celor insulinoindependenți. Introducerea lor în terapie se face numai după testarea echilibrului glicemic în condițiile unui regim alimentar strict respectat și practicării consecvente a unui program de exerciții fizice. Dacă curba glicemică nu este influențată în mod evident,

Scanned with OKEN Scanner

se apelează la tratamentul antidiabetic oral. Persoanelor cărora li se întrezărește un răspuns bun la sulfonilureice, trebuie să aibă un debut al bolii după vârsta de 40 de ani, să fie normo- sau ușor supraponderale, cu o vechime a bolii mai mică de 5 ani și un necesar insulinic sub 20 u/zi. Copiii și adulții cu MODY sunt, în general, bine echilibrați metabolic cu sulfonilureice.

Prezența cetozei nu reprezintă un criteriu obligatoriu de tratament cronic cu insulină. Chiar dacă aceasta este folosită pentru îndepărtarea cetozei la un diabetic nou descoperit, în vârstă de peste 40 de ani sau la un diabetic insulinoindependent dezechilibrat metabolic cu ocazia unei intercurențe, o dată cu recăpătarea controlului glicemic se poate încerca trecerea din nou pe sulfonilureice. Dacă factorii precipitanți ai cetogenezei sunt îndepărtați și totuși sub sulfonilureice cetoza se perpetuează, se impune insulinoterapia.

Pentru confirmarea obținerii de bune rezultate ulterioare, se poate evalua toleranța la glucide și/sau efectua testul cu tolbutamid. În condițiile în care toleranța la glucide este între 100—150 g pe zi, se poate spera la obținerea unui efect favorabil al sulfonilureicelor (la diabeticii normoponderali sau supraponderali).

Testul cu Tolbutamid se poate realiza pe cale orală sau intravenos, primul fiind și cel mai recomandat datorită simplicității sale și faptului că tatonează și veriga digestivă a farmacokineticii sulfonilureicelor. Se determină glicemia à jeun după care se administrează oral 3 g de tolbutamid, apoi se determină glicemia la patru ore. Dacă aceasta este mai mică de 120 mg%, se consideră testul pozitiv. Dacă glicemia este cuprinsă între 120—150 mg%, răspunsul poate fi considerat bun în eventualitatea în care glicemia à jeun a fost de aproximativ 250 mg. Concordanța între rezultatele menționate și răspunsul la tratament este în jur de 85—90%. Testul oral se poate face și cu alte sulfonilureice numai că trebuie acordată atenție dozei de încărcare pentru ca aceasta să fie eficientă, dar în nici un caz să nu ducă la hipoglicemie gravă, așa cum ar fi posibil mai ales cu sulfonilureicele din generația a II-a. Răspunsul negativ la acest test constituie un argument în favoarea insulinoterapiei.

Menționăm că obținerea unui control glicemic bun prin administrarea de sulfonilureice nu permite lărgirea regimului alimentar.

CONTRAINDICAȚII

Contraindicațiile terapiei sulfonilureice sunt prezentate în tabelul 31.

REACȚII ADVERSE

În general, reacțiile adverse a sulfonilureicelor au o pondere mică în rândul diabetului de maturitate (aproximativ 1,5% pentru Glibenclamid ; 3,2% pentru Tolbutamid ; 6% pentru Clorpropamid). Cele mai importante dintre acestea sunt prezentate în tabelul 32.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicațiile terapiei sulfonilureice *TABELUL 31*

— Diabetul insulinodependent
— Acidocetoza diabetică
— Precoma și coma diabetică
— Diabetul gestațional
— Gravida diabetică
— Diabetul echilibrat prin dietă și efort fizic
— Intervenții chirurgicale
— Infecții însoțite de febră
— Insuficiență renală acută și cronică decompensată
— Leziuni hepatice grave
— Leucopenii accentuate
— Agranulocitoză în antecedente
— Anemii severe
— Porfirie cutanată
— Diabetul secundar endocrinopatiilor

Reacții adverse ale sulfonilureicelor *TABELUL 32*

Accidente hipoglicemice
Manifestări cutanate — prurit — eritem nodos — eritem multiform — sindrom Stevens-Johnson — dermatită exfoliativă — purpură — reacții de fotosensibilizare — reacții de hipersensibilizare generalizată
Manifestări gastrointestinale — greață — senzație de vomă — hepatită colostatică — hepatită granulomatoasă — epigastralgii
Manifestări vasomotorii — flush-uri — tahicardie — cefalee
Tulburări hidroelectrolitice — hiponatremie de diluție — intoxicație cu apă — modificări ale diurezei
Neuropatie optică reversibilă
Efecte teratogene
Efecte cardiovasculare
Câștig ponderal
Reacții pulmonare difuze (posibile)
Activitate antitiroidiană (posibilă)

Scanned with OKEN Scanner

Hipoglicemiile au o intensitate variabilă. În formele severe sunt responsabile de exitus, instalarea de sechele neurologice sau accidente coronariene. Incidența lor este variabilă în funcție de preparat. Cele mai frecvente sunt observate cu sulfonilureicele cu acțiune prelungită (clorpropamid) sau foarte puternice (glibenclamid). Trebuie reținut însă că, fără excepție, toate sulfonilureicele pot provoca, într-un anumit context clinic, hipoglicemii. De obicei, semnele adrenergice de alertă lipsesc, fenomen explicat prin progresivitatea scăderii glicemice cât și prin inducerea unor hipoglicemii cronice. Comparativ cu hipoglicemiile insulinodependente, cele datorate sulfonilureicelor sunt mai prelungite și prezintă recăderi frecvente în cursul aceluiași episod. La vârstnic poate crea adesea confuzia cu accidentele vasculare cerebrale.

Instalarea hipoglicemiilor poate fi cauzată de o multitudine de situații clinice : prescrierea sulfonilureicelor la diabeticii ce pot fi echilibrați metabolic doar pe dietă, alegerea eronată a medicației orale (la subiecții vârstnici se perferă sulfonilureicele cu o putere hipoglicemiantă mai redusă și cu un timp de înjumătățire mic), administrarea unor doze mari de la începutul tratamentului (sulfonilureicele se introduc în doze progresive prin tatonarea repetată a curbei glicemice), prezența insuficienței renale moderate sau avansate (creatininemia $\geqslant$ 180 μmol/l contraindică terapia cu sulfonilureice), sau a insuficienței hepatice, lipsa aportului corespunzător de hidranți de carbon, efortul fizic excesiv, consumul de alcool, absorbția unei cantități prea mici de glucide (diaree etc), utilizarea concomitentă cu medicamente cu acțiune sinergică (ex. aspirina). Tratamentul hipoglicemiilor secundare cu sulfonilureice beneficiază de aceleași măsuri ca cele prezentate în cadrul hipoglicemiilor secundare insulinoterapiei (vezi : Efectele secundare ale insulinoterapiei) exceptând administrarea de glucagon. Se vor evita, de asemenea, factorii precipitanți ai accidentelor hipoglicemice.

Manifestările cutanate se întâlnesc la 2—4% din bolnavii supuși terapiei cu sulfonilureice din prima generație și la 0,5% din cei cu sulfonilureice din generația a doua. Câteodată precoce, aceste manifestări se întâlnesc cel mai adesea tardiv. Ele sunt specifice tipului de sulfoniluree administrat și nu reapar prin reacție încrucișată în cazul trecerii pe altă sulfoniluree.

Manifestările digestive sunt cel mai frecvent încriminate în cazul folosirii Clorpropamidului (6% din cazuri), în timp ce pentru sulfonilureicele din generația a II-a aceste reacții adverse practic lipsesc.

Manifestările vasoactive sunt cel mai bine reprezentate prin „flush"-urile cutanate induse prin consumul concomitent de clorpropamid și alcool. În acest caz, prezența tulburărilor vasomotorii este considerată ca un marker genetic pentru unele categorii de diabetici insulinoindependenți. Flush-urile se pot asocia uneori cu bronhospasme și pot fi provocate de cantități relativ mici de alcool.

Modificările hidroelectrolitice se întâlnesc câteodată în cazul folosirii Clorpropamidului. Acesta potențează acțiunea hormonului antidiuretic la nivelul tubilor renali, putând induce scăderea diurezei, hiponatremie de diluție și chiar intoxicație cu apă. Hiponatremia se întâlnește mai ales la persoanele vârstnice și poate fi exacerbată de administrarea concomitentă de diuretice tiazidice.

Menționăm că prin contrast, Acetohexamida, Tolazamida și Glibenclamidul au un ușor efect diuretic.

Scanned with OKEN Scanner

Neuropatia optică reversibilă a fost descrisă accidental în terapia cu Clorpropamid.

Efectele teratogene au fost evidențiate în studiile experimentale făcute pe animale. La om, pentru că sarcina se instalează într-o perioadă care necesită insulinoterapie, folosirea sulfonilureicelor este practic exclusă. Întrucât, ca variantă terapeutică, poate fi utilizată în tratamentul diabetului de maturitate insulina asociată sulfonilureicelor, apariția sarcinii după vârsta de 40 de ani implică renunțarea la componenta orală a terapiei hipoglicemiante și ajustarea dozelor de insulină.

Efectele cardiovasculare sunt foarte reduse ca frecvență, singurele menționate fiind angeitele. Studiile privind creșterea mortalității de cauză cardiacă, în rândul celor care folosesc tolbutamid, nu au fost confirmate.

Câștigul ponderal poate apare mai ales la persoanele supraponderale, estimările făcute arătând însă că nu se depășesc în medie 2 kg.

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Mulți pacienți cu diabet zaharat insulinoindependent, aflați pe tratament sulfonilureic au în cursul vieții o serie de afecțiuni intercurente care necesită administrarea unei medicații specifice. O parte din produsele farmaceutice folosite pot afecta curba glicemică prin potențarea sau reducerea efectului sulfonilureicelor. Cele mai importante medicamente care pot afecta acțiunea sulfonilureicelor cât și mecanismele prin care își exercită acest efect sunt redate în tabelul 33.

TABELUL 33

Principalele medicamente ce interacționează cu sulfonilureicele și mecanismul lor de acțiune

I. Antagonizează acțiunea sulfonilureicelor A. Alternează eliberarea sau acțiunea insulinei : diuretice (tiazide, Furosemid), Fenitoina, betablocante, Diazoxid, corticosteroizi, estrogeni, Indometacin, izoniazidă, acid nicotinic. B. Scurtează timpul de înjumătățire prin inducție enzimatică : alcoolul, Rifampicina. C. Mecanisme neprecizate : fenotiazinele, Acetazolamida
II. Potențează acțiunea sulfonilureicelor A. Desprind sulfonilureicele de pe proteinele plasmatice : sulfonamidele, salicilații, derivați de pirazolon (fenilbutazona, sulfinpirazona, oxifenbutazona) clofibratul, halofenatul. B. Prelungesc timpul de înjumătățire prin mecanism enzimatic : Dicumarol, Cloramfenicol, derivați de pirazolon (fenilbutazona etc.) inhibitori de monoaminoxidază (IMAO), sulfafenazol. C. Scad excreția urinară a sulfonilureicelor și a metaboliților acestora : Probenecid, salicilați, derivați de pirazolon (fenilbutazonă etc.) Alopurinol. D. Cresc efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor, Guanetidina, betablocanții, IMAO, alcoolul, salicilații.

Scanned with OKEN Scanner

Nu toate sulfonilureicele sunt afectate în mod egal de agenții farmaceutici menționați.

Totodată se pare că cele din generația a doua au mai puține interacțiuni medicamentoase decât sulfonilureicele din prima generație. Din punct de vedere practic, este necesar a se cunoaște interacțiunile medicamentoase pentru a se putea modifica în mod adecvat dozele de sulfonilureice.

RECOMANDARI IN PRESCRIEREA SULFONILUREICELOR

Medicația sulfonilureică se introduce în tratamentul diabetului de maturitate numai dacă regimul alimentar corect respectat nu a putut echilibra curba glicemică. Tratamentul hipoglicemiant oral nu poate substitui dieta.

Instituirea terapiei sulfonilureice se face ținând cont de vârsta pacientului, importanța dezechilibrului glicemic, complicațiile cronice ale bolii și eventualele tratamente asociate (risc de interacțiuni medicamentoase). Dacă bolnavul are o vârstă înaintată și se prefigurează o speranță de viață mai mică, insuficientă pentru dezvoltarea complicațiilor cronice ale diabetului, el nu trebuie supus rigorilor stricte ale controlului metabolic. Dacă în schimb pacientul nu prezintă contraindicații, este de dorit a se atinge un echilibru glicemic cât mai apropiat de valorile ideale.

Sulfonilureicele se indică îndeosebi persoanelor normoponderale. La diabeticii obezi, se începe tratamentul cu biguanide și doar în caz de insucces terapeutic se adaugă sulfonilureice. În general, se preferă sulfonilureicele din generația a doua, întrucât sunt mai ușor tolerate, produc mai puține interacțiuni medicamentuoase și obțin un efect hipoglicemiant în doze mici. Tendința actuală este de a se recomanda sulfonilureicele eficiente terapeutic și fără durată de acțiune prea prelungită (pentru a se evita riscul hipoglicemiilor).

La persoanele vârstnice sau cu ateroscleroză, se recomandă îndeosebi Tolbutamidul sau Gliclazidul, întrucât produc mai rar hipoglicemii (la această categorie de bolnavi, hipoglicemiile pot provoca mai ușor accidente vasculare).

Bolnavii trebuie urmăriți intens în primele săptămâni de tratament. Dozele se cresc progresiv pentru a se evita instalarea efectelor secundare. Fiecare din preparatele de sulfonilureice are o doză maximă care poate fi folosită, depășirea ei neaducând un rezultat suplimentar. Dacă nici doza maximă (inclusiv în asociere cu un preparat biguanidic) nu asigură un control glicemic eficient, se introduce insulina. De asemenea, trebuie menționat că este inutilă asocierea de două sulfonilureice.

Sulfonilureicele se administrează, de regulă, cu jumătate de oră înainte de mese, pentru a permite atingerea unor concentrații plasmatice eficiente, capabile să reducă din valoarea glicemiei postprandiale. Acest lucru este impus de faptul că unele sulfonilureice ca glipizidul, este absorbit cu jumătate de oră mai tardiv dacă se administrează în timpul mesei, iar alte sulfonilureice (ex. glibenclamidul), deși neinfluențate în absorbție de factorul alimentar, necesită un interval de timp de 30—60 de minute până să atingă nivelul plasmatic capabil să reducă din glicemie.

Scanned with OKEN Scanner

Numărul prizelor de sulfonilureice se adaptează în funcție de timpul de înjumătățire al acestora. Dacă pentru clorpropamid este suficientă o singură doză zilnică, pentru tolbutamid este necesar a fi prescrise trei prize pe zi.

Sulfonilureicele nu se folosesc la bolnavii cu insuficiență renală și hepatică severă. De asemenea, nu se dau dacă bolnavul este etilic cronic.

În cazul în care prima generație de sulfonilureice este ineficientă, se recurge la a doua generație. Unele studii afirmă că prin folosirea sulfonilureicelor din ultima generație, nu există o garanție a unui efect mai bun asupra echilibrului glicemic. Dacă acesta nu este obținut, se recurge la insulinoterapie.

SULFONILUREICELE ȘI INSULINOTERAPIA

Aspectele terapeutice privind sulfonilureicele și insulinoterapia implică două aspecte majore : oportunitatea înlocuirii sulfonilureicelor prin insulinoterapie și asocierea dintre cele două medicații.

În ceea ce privește primul aspect, este recunoscut faptul că insulinoterapia este capabilă să restabilească la bolnavii cu diabet zaharat de maturitate echilibrul glicemic. În aceste condiții se pune întrebarea firească a beneficiului pe care pot să-l aducă sulfonilureicele, exceptând faptul că sunt mai convenabile pentru bolnavi decât injecțiile cu insulină.

S-a constatat că mulți pacienți cu diabet zaharat de maturitate necesită pentru un control glicemic bun doze relativ mari de insulină ce trebuie repartizate în mai multe prize. Insulinoterapia se asociază frecvent cu creșterea în greutate și implicit mărirea necesarului de insulină (prin creșterea rezistenței periferice). În aceste condiții, obținerea controlului glicemic implică o restricție calorică semnificativă. Toți pacienții cu diabet de maturitate și tratați cu insulină au hiperinsulinemie cronică. Aceasta se însoțește însă de accentuarea aterogenezei cu implicații nefaste asupra arterelor coronariene, cerebrale și periferice. Prin contrast, tratamentul cu sulfonilureice se însoțește în timp de o insulinemie normală sau chiar scăzută. Studii clinice comparative indică că pacienții care răspund la agenții hipoglicemianți orali au mici diferențe a controlului glicemic față de cei supuși insulinoterapiei (în cazul diabetului zaharat de maturitate). Din aceste considerente, la persoanele echilibrate metabolic cu sulfonilureice, folosirea în loc a insulinoterapiei poate fi considerată ca un dezavantaj biologic. În condițiile în care apar afecțiuni intercurente, insulinoterapia își dovedește superioritatea. De asemenea, când se epuizează în timp potențialul organismului de a răspunde favorabil la tratamentul oral (inclusiv sulfonilureice+biguanide), se recurge la insulină sau la combinația dintre aceasta și sulfonilureice.

Momentele în care se face tranziția de la dietă la sulfonilureice (asociate sau nu biguanidelor) și insulină sunt prezentate orientativ în tabelele 34 și 35. Menționăm că în loc de Clorpropamid (luat ca exemplu) pot fi folosiți și alți derivați de sulfonilureice, în doze adaptate tipului de medicament.

Un alt aspect al relației sulfonilureice-insulină, îl reprezintă folosirea lor asociată.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 34

Conduita terapeutică pentru obținerea de glicemii < 6 mmol/l.

Terapia curentă	Glicemia à jeun (în mmol/l)	Sugestii terapeutice
Dietă	6—8	Adaosul a 100 mg Clorpropamid
	8—10	Adaosul a 250 mg Clorpropamid
	10—12	Adaosul a 500 mg Clorpropamid
	12—18	Adaosul a 500 mg Clorpropamid și o biguanidă
	>18	Instituirea insulinoterapiei bazale și prandiale
Clorpropamid (doză maximă)	6—8	Adaosul a 500 mg Metformin
	8—12	Adaosul unei prize de insulină ultralentă
	>12	Oprirea administrării de clorpropamid și prescrierea de insulină bazală și preprandială
Clorpropamid și Metformin în doze maxime	6—10	Oprirea metforminului și adaosul unei prize de insulină ultralentă
	>10	Oprirea medicației orale și trecerea pe insulină bazală și preprandială
Clorpropamid în doză maximă + insulină ultralentă	glicemie preprandială >7	Oprirea Clorpropamidului Adaosul de insulină preprandială

TABELUL 35

Conduita terapeutică pentru obținerea de glicemii < 10 mmol/l.

Terapia curentă	Glicemia à jeun (mmol/l)	Sugestii terapeutice
Dietă	6—8	Adaosul de Clorpropamid 100 mg/zi
	8—10	Adaosul de Clorpropamid 250 mg/zi
	10—18	Adaosul de Clorpropamid 500 mg/zi asociat cu biguanidă
	>25	Adaosul de insulină
Clorpropamid (doza maximă)	6—10	Clorpropamid în doză maximă
	10—14	Adaosul de Metformin 500 mg/zi
	14—20	Adaosul de insulină
	>20	Oprirea Clorpropamidului și Metforminului; instituirea insulinoterapiei
Clorpropamid + Metformin (doze maxime)	6—10	Tratament oral în doze maximă
	10—20	Oprirea metforminului, adaosul de insulină ultralentă
	>20	Oprirea Clorpropamidului și Metforminului; instituirea insulinoterapiei
Clorpropamid (doza maximă) + insulină ultralentă	>20	Oprirea Clorpropamidului și insulinei ultralente și trecerea pe combinații de insulină în două—trei prize

Scanned with OKEN Scanner

Mulți pacienți cu diabet de maturitate dezvoltă în timp o scădere progresivă a potențialului insulinosecretor beta-celular, ceea ce duce la instalarea rezistenței secundare la tratamentul oral. Instituirea insulinoterapiei poate fi, în condițiile existenței rezistenței periferice crescute, specifice diabetului de maturitate, mai puțin eficientă pentru obținerea unui control glicemic bun. Dacă se asociază sulfonilureice, prin acțiunea lor extrapancreatică se îmbunătățește în mod considerabil echilibrul glicemiç, necesitând chiar reducerea dozelor de insulină și/sau de sulfonilureice. Cei care beneficiază de această combinație (dar nu întotdeauna) au concentrații bazale și stimulate ale peptidului C mai mari decât cei la care nu poate fi obținut controlul glicemic.

Asocierea sulfonilureice-insulină este justificată în diabetul de maturitate care nu mai răspunde la tratamentul sulfonilureic și care nu mai poate fi controlat cu mai puțin de 1 unitate de insulină pe kilogram corp. De asemenea, asocierea se poate indica când se preconizează renunțarea la cea de-a doua injecție de insulină intermediară la bolnavii cu diabet de maturitate cu rezistență la sulfonilureice; când echilibrul glicemic implică mai mult de două injecții de insulină.

Din punct de vedere practic se indică mai multe posibilități de asociere medicamentoasă, din care reținem : insulină intermediară seara și sulfonilureice la micul dejun și prânz; insulină ultralentă înainte de micul dejun și sulfonilureice înainte de prânz și seara.

BIGUANIDELE

În prezent, biguanidele sunt folosite la aproximativ 25% din bolnavii cu diabet zaharat insulinoindependent. Deși inițial au avut o largă întrebuințare, datorită creșterii riscului de a declanșa, în anumite situații, acidoză lactică, au fost retrase din arsenalul terapeutic în unele țări ca S.U.A. Actualmente se fac investigații pentru o posibilă revenire a utilizării mai largi, dar cu discernământ a biguanidelor. În Europa se constată în ultimii ani creșterea întrebuințării acestora.

În practica medicală s-au introdus trei tipuri de biguanide : Fenformin, Buformin și Metformin. Primul nu mai este folosit datorită inducerii a numeroase cazuri de acidoză lactică. Cel mai folosit este Metforminul, Buforminul deținând prin comparație o pondere mică. În tabelul 36 sunt prezentați principalii derivați de biguanide.

În arsenalul farmaceutic se găsesc și asociații de biguanide cu sulfonilureice. Dintre acestea menționăm Diabifage (clorpropamid 125 mg + metformin 250 mg; se dau 1—3 cpr./zi) și Glucosulfa (tolbutamid 125 mg+400 mg metformin; se dau 1—6 cpr./zi). Deși ele reprezintă o facilitare a tratamentului hipoglicemiant, de multe ori nu răspunde necesităților terapeutice individuale, motiv pentru care se preferă ajutarea separată a dozelor de sulfonilureice și biguanide.

Principalii derivați de biguanide

Denumirea comercială internațională	Numele comercial	Cantit. de medicament pe comprimat	Doza maximă (pe 24 ore)	Doza de întreținere pentru 24 ore
Metformin	Meguan	0,5 g	3 g	1—1,5 g
	Glucophage	0,5 g	3 g	1—3 g
	Glucophage retard	0,850 g	2,55 g	0,850—2,550 g
	Stagid	0,280 g	3 g	0,280—0,840 g
Buformin	Silubin	50 mg	200 mg	100—200 mg
	Buformin			
	Gliboral			
	Silubin retard	100 mg	400 mg	100—200 mg
	Buformin retard			

FARMACOCINETICĂ

Biguanidele se absorb în proporție de peste 50% într-o manieră lentă și progresivă, îndeosebi la nivelul ileonului terminal. Biodisponibilitatea pare să scadă o dată cu creșterea dozei peste un anumit nivel, corespunzând unui prag de absorbție maxim. Din lumenul intestinal, biguanidele trec în torentul circulator. Pentru metformin concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 1—2 ore (formele simple) sau în 4—5 ore (formele retard). Timpul său de înjumătățire este estimat la 1,5—2,8 ore, acest lucru permițând administrarea sa de 2—3 ori pe zi.

O parte din biguanide sunt metabolizate în ficat (ex. fenforminul care se elimină ca hidroxifeniletilbiguanidă), iar altele eliminate ca atare pe cale renală (metforminul și fenforminul) și mai puțin pe cale intestinală. Metforminul este eliminat renal prin filtrare glomerulară și secreție tubulară activă, explicând clearence-ul ridicat al acestuia (peste 400 ml/min). El este executat în cantități mici și pe cale biliară în cadrul unui ciclu enterohepatic.

MECANISMELE DE ACȚIUNE

Spre deosebire de sulfonilureice, biguanidele nu cresc secreția insulinică a celulelor beta-pancreatice. Ele scad glicemia la diabetici fără însă a putea induce hipoglicemie. Din aceste considerente biguanidele sunt considerate antidiabetice orale și nu substanțe hipoglicemiante. Ele reduc glicemia prin trei mecanisme: creșterea captării periferice a glucozei, scăderea gluconeogenezei și reducerea absorbției intestinale a glucozei.

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea captării şi utilizării glucozei de către ţesuturile periferice (îndeosebi ţesutul muscular), se datorează potenţării de către biguanide a efectului periferic al insulinei. Acesta reprezintă principalul mecanism prin care acţionează aceste antidiabetice orale.

Biguanidele potenţează atât acţiunea insulinei endogene (justifică asocierea cu sulfonilureicele) cât şi exogene (justifică asocierea cu insulina). La nivelul ficatului, biguanidele reduc procesul de gluconeogeneză şi glicoliză hepatică. Scăderea gluconeogenezei are drept consecinţă acumularea de acid lactic care dacă creşte peste un anumit nivel (favorizat şi de unele condiţii clinice) poate induce acidoza lactică. Procesul este facilitat şi de faptul că biguanidele favorizează glicoliza anaerobă, ceea ce accentuează gradul de lactacidemie (mai ales în insuficienţa renală).

Reducerea absorbţiei intestinale a glucidelor alimentare sub acţiunea biguanidelor nu deţine un rol important în redresarea curbei glicemice. Totuşi, ea se adaugă celorlalte mecanisme care urmăresc echilibrarea metabolismului hidrocarbonat.

Totodată, datorită scăderii apetitului, biguanidele contribuie la reducerea ponderală şi implicit la diminuarea rezistenţei periferice la insulină la persoanele obeze. De asemenea, prin micşorarea trigliceridemiei şi colesterolemiei, ele diminuă insulinorezistenţa creată de prezenţa hiperlipemiei, frecvent întâlnită la diabeticii dezechilibraţi metabolic şi supraponderali.

EFECTE CLINICE

La diabetici biguanidele reduc glicemia, fără a o scădea sub pragul fiziologic, chiar în condiţii de supradozaj.

De asemenea, ele ameliorează indicele de aterogenitate. $\left(\frac{\text{HDL col}}{\text{VLDL+LDL col.}}\right)$ şi modifică concentraţia apoproteinelor (diminuă apoproteinele B şi cresc apoproteinele A). Biguanidele intervin totodată asupra hemostazei prin creşterea fibrinolizei şi scăderea adezivităţii şi agreabilităţii plachetare. Ele au şi efect anorexigen, fiind utile în reducerea ponderală.

INDICAŢII TERAPEUTICE

Biguanidele se prescriu preferenţial în diabetul zaharat insulinoindependent asociat obezităţii, în condiţiile în care nu se obţine echilibrul glicemic doar prin regim hipocaloric. În plus, prin efectul lor anorexigen şi corecţia tulburărilor metabolismului lipidic (frecvent întâlnite în obezitate), biguanidele se dovedesc utile la diabeticii cu exces ponderal.

Biguanidele se pot asocia de asemenea, sulfonilureicelor ori de câte ori acestea din urmă se dovedesc insuficiente în controlul echilibrului glicemic. Asociaţia permite uneori ca doza de biguanide să fie mai mică şi astfel să se evite efectele secundare. În asocieri se recomandă utilizarea celor mai eficiente preparate din cele două grupe de antidiabetice orale.

Biguanidele se pot folosi şi în combinaţie cu insulina, pentru a ameliora echilibrul glicemic la anumiţi bolnavi cu diabet zaharat insulino-

Scanned with OKEN Scanner

independent instabil. Combinația insulină-biguanidă își dovedește utilitatea și la diabeticii supraponderali, când asociația dietă-sulfonilureice-biguanide este ineficientă. La această categorie de bolnavi se recurge la insulinoterapie și biguanide, urmărindu-se în permanență reducerea ponderală concomitent cu menținerea echilibrului glicemic. Se administrează în medie echivalentul a 20—30 unități insulină cu acțiune rapidă. Sub controlul glicemiei și glicozuriei se reduce treptat doza de insulină cu câte 2—4 unități, până la niveluri care permit maximul de beneficiu terapeutic. Există pericolul ca în cazul anorexiei secundare tratamentului cu biguanide și neadministrării consecutive a hidraților de carbon să apară hipoglicemii în urma insulinoterapiei.

Prescrierea biguanidelor este individualizată, în raport cu gradul de dezechilibru metabolic și cu preparatul folosit. Se recomandă a se începe cu doze mici care se cresc progresiv, ținând cont de toleranța bolnavului. După atingerea echilibrului glicemic prin tatonare se stabilește doza de întreținere.

Trebuie menționat că instituirea tratamentului cu biguanide, mai ales la debutul diabetului zaharat, nu trebuie continuat obligatoriu toată viața, întrucât odată cu reducerea ponderală și apropierea de greutatea ideală (scade rezistența periferică la insulină) în multe situații echilibrul glicemic poate fi obținut numai prin dietă.

CONTRAINDICAȚII

Principalele contraindicații ale biguanidelor sunt reprezentate de alterarea severă a funcțiilor hepatice sau renale, acidocetozele diabetice, graviditatea, abuzul de alcool, vârsta înaintată, pancreatita cronică, complicațiile infecțioase, intervențiile chirurgicale, intoleranța digestivă, accidentele cardiovasculare cu risc hipotensiv, dezechilibrele glicemice majore.

REACȚII ADVERSE

Tulburările digestive se întâlnesc la 5—20% din cazuri. Ele se manifestă sub forma inapetenței, senzației de greață, diaree, vărsături, balonări, epigastralgii, uscăciunea mucoasei bucale, senzație de gust metalic. În unele cazuri se apreciază că tulburările menționate sunt legate de doza administrată. Din acest punct de vedere ele pot fi parțial prevenite prin creșterea progresivă a dozelor, prin reducerea la jumătate a cantității la care se constată instalarea tulburărilor digestive (acest fapt implică compensarea terapeutică prin celelalte mijloace de tratament), și prin administrarea biguanidelor la sfârșitul meselor.

De cele mai multe ori buforminul este mai bine tolerat digestiv decât metforminul.

Acidoza lactică este un accident metabolic rar ce se însoțește de o mortalitate de peste 50%. Frecvența mai mare observată prin administrarea de fenformin a fost la originea retragerii aproape în totalitate a acestui medicament din arsenalul terapeutic. Riscul instalării acidozei lactice este mult mai mic pentru metformin. Această complicație metabolică

Scanned with OKEN Scanner

apare în condițiile existenței unor factori favorizanți ca insuficiența renală — creatinemia >2 mg% — (facilitează acumularea sanguină a biguanidelor), insuficiența hepatică și alcoolismul (scad gluconeogeneza hepatică), stările hipoxice (colaps, insuficiență cardiorespiratorie), situații care contraindică utilizarea biguanidelor.

Malabsorbția vitaminei B_{12} și a acidului folic se întâlnește în tratamentul de lungă durată cu biguanide. În cazul metforminului, tulburări de absorbție a vitaminei B_{12} apar în procent de 30%, după cel puțin 2 ani de tratament când doza zilnică este de 2 g sau mai mult. Deși concentrația serică a vitaminei B_{12} și folaților este diminuată, instalarea anemiei megaloblastice se întâlnește cu totul excepțional.

Manifestări alergice sunt rare și sunt manifestate prin prurit, urticarie și rash-uri cutanate.

INTERFERENȚE MEDICAMENTOASE

Asocierea unor produse farmaceutice produc diminuarea efectului antidiabetic al biguanidelor. Dintre acestea menționăm clorpromazina, corticosteroizii, nicotinații, salureticele, hormonii tiroidieni și simpatomimeticele.

RECOMANDARI ÎN PRESCRIEREA BIGUANIDELOR

Instituirea tratamentului cu biguanide se face evitându-se în primul rând situațiile clinice care contraindică utilizarea acestor antidiabetice orale. În funcție de forma clinică, se recurge la următoarele variante terapeutice : dietă + biguanide ; dietă + biguanide + sulfonilureice ; dietă + biguanide + insulină. Întrucât formele retard sunt mai ușor de administrat, sunt de preferat celor cu acțiune mai scurtă. Acestea din urmă se administrează în trei prize, iar cele retard, dimineața și seara. Preparatele se iau în timpul sau după mese. Tratamentul se începe în doze mici care se cresc progresiv. Nu trebuie depășite dozele maxime admise și nu se asociază două biguanide. În cazul în care nu se obțin rezultate bune cu produsele farmaceutice ce conțin asociate biguanide și sulfonilureice, se recomandă administrarea lor separată, permițându-se astfel o mai mare suplețe a combinației terapeutice în funcție de curba glicemică.

AGENȚI ANTIDIABETICI ORALI NOI

Întrucât antidiabeticele orale actuale sunt în multe situații încă departe de a determina obținerea unui echilibru glicemic optim, s-a încercat găsirea unor agenți hipoglicemianți orali noi, care să completeze medicația existentă sau care să se impună ca substanțe farmaceutice de primă selecție. Gama produselor obținute este destul de largă, dar multe dintre ele sunt încă în stadiul experimental, iar pentru unele sunt încă necesare

Scanned with OKEN Scanner

studii preliminare înainte de a fi larg utilizate. Prezentăm în continuare principalii agenți antidiabetici orali noi ale căror rezultate terapeutice au trezit un interes pentru practica medicală.

Inhibitorii alfa-glucozidazelor

Această categorie de substanțe inhibă prin mecanism competitiv la nivelul mucoasei intestinale alfa-glucozidazele (maltaza, glucoamilaza, zaharaza, izomaltaza), enzime ce degradează o mare parte din dipeptidele rezultate în urma digestiei hidraților de carbon alimentari.

În felul acesta, în lumenul intestinal rămâne o mare cantitate de dizaharide neabsorbabile, ceea ce scade disponibilitatea de glucide și implicit creșterea glicemică. Absorbția glucozei introdusă ca atare în tubul digestiv rămâne însă neinfluențată de inhibitorii alfa-glucozidazelor. Dintre aceștia, primul și cel mai îndelung studiat a fost acarboza. Potențialul de inhibiție al acarbozei este cel mai ridicat pentru glucoamilază urmând în ordine descrescătoare zaharază, maltază și izomaltază. În ultimul timp au fost descoperiți și alți inhibitori de alfa-glucozidaze (miglitol și emiglitat), care s-au dovedit a fi de 10 ori mai eficienți terapeutic.

Prin inhibiția alfa-glucozidazelor și maldigestia consecutivă a hidraților de carbon, crește cantitatea glucidelor ce ajung în colon unde sunt fermentate. Se instalează astfel un meteorism sever, crampe abdominale și diaree. Aceste fenomene pot fi parțial prevenite prin scădera dozelor inhibitorilor alfa-glucozidazici. Se obține astfel inhibiția enzimatică numai la nivelul superior al intestinului subțire, absorbția putând avea loc înspre segmentele intestinale distale. Se realizează astfel doar o încetinire a procesului de absorbție, ceea ce are drept consecință o creștere glicemică mai lentă și mai puțin importantă.

S-a constatat că inhibitorii alfa-glucozidazelor scad glicemia postprandială mult mai mult decât o dietă bogată în fibre alimentare și cu indici glicemici mici. În plus, meteorismul produs și disconfortul abdominal sunt mult mai reduse comparativ cu regimul bogat în fibre vegetale. Pe lângă reducerea glicemiei postprandiale inhibitorii alfa-glucozidozelor diminuă glicemia à jeun, concentrația hemoglobinei glicozilate, insulinemia (cu 20—30%), trigliceridemia și colesterolemia. Ele nu induc scăderea în greutate. Numeroase studii indică — după 6 luni de tratament, că o doză de 3×100 mg de acarboză are aproape aceleași efecte favorabile asupra echilibrului glicemic ca și 10 mg de glibenclamid. Aceste ultime rezultate ridică în discuție dacă inhibitorii alfa-glucozidazelor sunt doar medicamente accesorii antidiabeticelor clasice sau reprezintă agenți terapeutici de primă selecție. Studii recente indică posibilitatea și ultimei variante în eventualitatea în care bolnavul nu răspunde numai la dietă și efort fizic. În favoarea utilizării acarbozei față de sulfonilureicele din generația a II-a, pledează și faptul că acestea din urmă stimulează secreția de insulină și așa crescută în diabetul insulinoindependent (risc de creștere în greutate) fenomen inexistent în cazul administrării inhibitorilor alfa-glucozidazici.

În general, se recomandă ca tratamentul cu acarboză să se înceapă cu 50 mg/zi și să se crească lent și progresiv până la maximum 600 mg/zi. Medicamentul se administrează în timpul meselor, fiind inițial introdus la micul dejun iar ulterior la masa de prânz și seara.

Acarboza poate fi utilizată și în asociație cu sulfonilureice și/sau biguanide, dacă antidiabeticele orale clasice nu pot obține un echilibru

glicemic bun. Specificăm că, deși monoterapia cu inhibitori ai alfa-glucozidazelor nu produce hipoglicemie, în cazul asocierii cu sulfonilureice, aceasta poate să apară. În nici un caz pentru ieșirea din hipoglicemie nu se apelează la zaharoză (nu poate fi scindată până la glucoză și fructoză, datorită prezenței inhibitorilor enzimatici), ci doar la glucoză. În ceea ce privește asocierea acarbozei terapiei insulinice, rezultatele de până acum nu sunt convergente, urmând a se aștepta concluziile unor studii mai ample.

Guar gum

Este o substanță obținută din semințele unei plante indiene. Adăugată dietei în doza de 10 g/zi, reduce glicemia postprandială cu 50—75%. Acest efect este datorat scăderii absorbției glucidelor. „Guar gum" reduce concomitent și LDL cu 10—15%. Datorită faptului că este lipsită de gust și la dozele eficiente produce flatulență și crampe abdominale, o face prea puțin utilizabilă.

Linogliridul

Este un produs cu acțiune stimulatorie asupra secreției insulinice ce se utilizează în diabetul zaharat insulinoindependent. Acțiunea sa depinde de prezența calciului. La doze de 300—600 mg/zi, insulinemia crește cu aproape 120%, iar glicemia se reduce cu 78%. Deocamdată, acest produs nu poate fi administrat la om pe scară largă.

Midaglizolul

Este un blocant alfa 2-adrenergic, care stimulează secreția de insulină în diabetul zaharat insulinoindependent. Acțiunea sa se instalează după 30—60 minute de la ingestie și persistă 5 ore. Doza uzuală este de 150—250 mg/zi.

EDUCAȚIA ÎN DIABETUL ZAHARAT

Educația în diabetul zaharat are drept scop asigurarea unei cât mai bune autoîngrijiri a pacientului, îmbunătățirea controlului său metabolic și prevenirea instalării complicațiilor acute și cronice ale bolii. Se pare că o mare parte din consecințele nefaste ale prezenței diabetului zaharat (cetoacidozele, hipoglicemiile severe, ulcerațiile piciorului etc.) sunt datorate unei instruiri incomplete sau inexistente asupra maladiei. Totodată s-a constatat că uneori, deși bolnavul știe ce trebuie să facă în anumite situații, totuși el nu acționează ca atare, din cauza lipsei de experiență a temerii de a nu greși, a ignorării fenomenului în sine etc.

Aceste aspecte subliniază necesitatea punerii teoriei în practică, realizând programe educaționale cu un profund caracter pragmatic.

De asemenea, menționăm că noțiunile căpătate la începutul instituirii educației, în cazul în care nu sunt reîmprospătate și readaptate condițiilor fiecărui bolnav în parte se uită, cel puțin parțial, făcând bolnavul mai vulnerabil situațiilor diverse la care poate fi expus.

Scanned with OKEN Scanner

Educația trebuie realizată ținând cont de vârsta pacientului, caracterul inaugural al maladiei, prezența sau absența complicațiilor, factorii sociali, gradul de cunoștințe referitoare la boală, existența unor circumstanțe speciale ca sarcina etc.

Experiența căpătată în cadrul diverselor studii asupra educației diabeticilor nu relevă o uniformitate de păreri privind procesul de instruire. Ținând însă cont de recomandările unor centre de renume și de practica autohtonă, considerăm ca planul educațional să se desfășoare în trei etape : faza de inițiere, faza de aprofundare a cunoștințelor și faza de educație pe termen lung.

Faza de inițiere a educației asupra diabetului are drept scop informarea pacientului asupra naturii și manifestărilor clinice ale bolii, rolul său la terapia maladiei de care suferă, căpătarea unor cunoștințe vitale privind îngrijirea sa. Programul educațional se desfășoară pe parcursul a 5 zile, în fiecare zi de-a lungul a 1 1/2—3 ore, efectuându-se una din temele prezentate în tabelul 37.

TABELUL 37

Temele fazei inițiale a educației diabeticilor

1. Informarea generală dar succintă asupra dibetului zaharat
2. Autotestarea glicemică și glicozurică
3. Administrarea insulinei sau a agenților antidiabetici orali
4. Dietoterapie
5. Complicațiile acute ale diabetului — profilaxie, tratament

Desfășurarea educației pe o perioadă mai lungă, pe lângă costul ridicat pe care-l implică s-a dovedit a fi necorespunzătoare. Dacă există complicații mai severe ale bolii, tulburări de înțelegere sau de memorizare din partea pacientului, atunci perioada de instruire se prelungește.

Nu întotdeauna pacienții și membrii de familie (pentru copii) sunt pregătiți să asimileze un volum relativ mare de cunoștințe o dată cu diagnosticarea bolii. Acest din urmă aspect îi face anxioși, incapabili de a se concentra asupra cunoașterii maladiei și modalităților de a o controla metabolic. De aceea se așteaptă o perioadă scurtă de timp acomodarea bolnavului cu noul său statut biopsihosocial. După acest interval se instituie programul educațional. În caz contrar, rezultatele pot fi necorespunzătoare.

Educația în prima sa fază se poate face atât în condiții de spitalizare cât și în ambulator. Ambele sisteme au avantajele și dezavantajele lor. Exceptând formele juvenile și ale adultului tânăr nou descoperite cât și cetoacidozele semnificative, când datorită sistemului insulinoterapic aplicat se recomandă spitalizarea, în toate celelalte situații se preferă sistemul ambulator. Aceasta se datorează faptului că permit pacientului să trăiască în locuința sa, să învețe într-un cadru mai puțin stresant și să se întoarcă la muncă mai devreme. De asemenea, cheltuielile pentru educație sunt mai reduse.

Faza de aprofundare a cunoștințelor despre diabetul zaharat și a modalităților concrete de a interveni în obținerea unui echilibru metabo-

Scanned with OKEN Scanner

lic cât mai bun, ținând cont de particularitățile bolnavului, se realizează la interval de 4—6 săptămâni de la încheierea fazei inițiale a educației. În toată această perioadă, pacientul și membrii familiei sale acumulează un mare număr de întrebări legate de situațiile concrete cu care s-au confruntat în ultimul timp. Dat fiind dorința lor de a găsi răspunsurile la problemele apărute, instituirea unui program educațional mai complex în această etapă se dovedește deosebit de eficient. Obiectivele educaționale sunt : promovarea unor informații cât mai complete asupra bolii, complicațiilor ei și tratamentului adecvat ; controlul metabolic al maladiei în circumstanțe adverse și neobișnuite ; motivarea necesității de a-și duce la bun sfârșit responsabilitățile care-i revin bolnavului în îngrijirea maladiei sale ; stimularea planificării și dezvoltării unui program educațional pe termen lung.

Programul educațional se desfășoară de-a lungul a cinci zile pe săptămână. Numărul orelor de instructaj este însă cu mult mai mare decât în etapa inițială. Se începe printr-un test de tatonare a cunoștințelor acumulate până în acel moment, iar la sfârșitul cursului se face o examinare exigentă a problemelor dezbătute în cadrul programului educațional. În tabelul 38 sunt prezentate principalele probleme abordate în cadrul etapei de aprofundare a cunoștințelor despre diabetul zaharat.

Educația pe termen lung este necesară întrucât s-a observat că unele noțiuni prezentate în primele două etape ale educației nu reușesc întotdeauna a fi înțelese sau menținute. În consecință, se impune existența unui sistem educațional care să reîmprospăteze periodic cunoștințele necesare bolnavului, pentru a-l face apt să facă față tuturor situațiilor adverse cu care acesta se poate confrunta.

Un accent deosebit se pune pe prevenirea și combaterea acidozei metabolice, hipoglicemiilor, conduitei în cazul intercurențelor, autocontrolului glicemic, insulinoterapiei, administrarea de glucagon și îngrijirea piciorului. De asemenea, pot fi abordate în anumite perioade unele probleme particulare cum ar fi conducerea auto, sexualitatea, sarcina, măsurile contraceptive etc. Se preconizează ca la fiecare pacient, atunci când vine în contact cu diabetologul, să se revizuiască regimul alimentației, modalitățile de aplicare a medicației antidiabetice și a efortului fizic.

Materialul educațional este foarte variat. El constă din prospecte pe diverse probleme, planșe colorate, casete video, dar mai ales din ședințe demonstrative prin care să se observe și să se corijeze la nevoie îndemânarea bolnavului (privind tehnica injectării insulinei, îngrijirii picioarelor etc.) sau lipsurile în stăpânirea anumitor tehnici de autoîngrijire.

Menționăm că indiferent de etapa în care se desfășoară educația diabeticilor, este necesară depunerea unor eforturi susținute nu numai din partea bolnavilor, membrilor familiei, a medicului diabetolog și a asistentei specializate în educația diabeticilor ci și din partea asistentelor de medicină generală (arondate locuinței diabeticilor), profesorilor, colegilor de serviciu, asistentelor sociale etc. Se are în vedere adaptarea cât mai facilă la noile condiții impuse de boală. Pentru aceasta trebuie modificat comportamentul pacientului. În acest scop se recomandă măsurile preconizate în tabelul 39.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 38

Principalele probleme abordate în cadrul fazei a II-a a educației diabetului

Luni	— Concepții, curente și noutăți despre diabet Dietoterapie Autocontrolul glicemic
Marți	— Insulina sau agenții antidiabetici orali Administrarea insulinei Modificări în programul de alimentație Tratamentul reacțiilor insulinei
Miercuri	— Alimentația în condiții de asociere a altor boli Alimentația la restaurant Complicațiile cronice ale diabetului —profilaxie, tratament
Joi	— Măsuri de îngrijire a piciorului Atingerea și menținerea greutății ideale Exercițiul fizic și relația sa cu diabetul
Vineri	— Complicațiile acute ale diabetului Alcoolul și folosirea sa în situații speciale Noi speranțe în profilaxia și îngrijirea diabetului

TABELUL 39

Etape în modificarea trăsăturilor comportamentale la diabetici

— Identificarea nevoilor, resurselor, scopurilor și obiectivelor pacienților

— Determinarea acelei trăsături comportamentale a cărei schimbare este cea mai critică

— Alegerea unei trăsături comportamentale care să fie modificată într-o anumită perioadă

— Dezvoltarea unui program de acțiune în conformitate cu acordul pacientului

— Existența certitudinii că pacientul înțelege sarcinile ce i se încredințează și că este de acord cu noul său rol și responsabilități

— Instruirea pacientului asupra cunoștințelor teoretice și practice la care va apela

— Inițierea programului și furnizarea elementelor necesare pentru susținerea pacientului în depășirea etapelor critice

— Racordarea terapeuticii la activitatea zilnică a diabeticului

— Reîmprospătarea și revizuirea promptă a oricăror posibilități de cooperare

— Adăugarea unor obiective adiționale, astfel încât pacientul să atingă rezultate din ce în ce mai bune

Scanned with OKEN Scanner

CURA BALNEOCLIMATERICĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT

Tratamentul balnear face parte din cadrul măsurilor vizând îngrijirea diabetului zaharat. El constă îndeosebi în cura hidrominerală (crenoterapie) căreia i se asociază dietoterapia, medicația antidiabetică și kineto-terapia.

CURA HIDROMINERALĂ

În terapia diabetului zaharat pot fi folosite o gamă largă de ape minerale. Ele pot fi întrebuințate fie pentru uz intern (ca ape potabile), fie pentru uz extern (băi cu ape minerale). Cele pentru uz intern au îndeosebi efecte hipoglicemiante, iar cele pentru uz extern se dovedesc utile în terapia afecțiunilor dermatologice, reumatismale etc. asociate sau cauzate de diabetul zaharat. În cazul curei interne, apa minerală trebuie băută obligatoriu de la izvor. Prin îmbuteliere, o parte din substanțele minerale se depun pe fundul vasului și realizează combinații între microelemente care nu-și mai pot exercita astfel efectul lor sanogen. Numai când starea sănătății nu permite deplasarea la izvor de mai multe ori pe zi, atunci cura hidrominerală poate fi făcută în cameră sau pe terasă, utilizând apă proaspătă de la izvor. Doza de apă prescrisă trebuie băută cu înghițituri mici și repetate la 2—3 minute pentru a crește toleranța digestivă față de apa minerală administrată. Cura externă cu ape minerale se aplică în vase sau bazine special amenajate. În cazul îmbăierii în ape carbogazoase, se indică evitarea mișcărilor inutile ale corpului care accelerează pierderile de gaze prin agitarea apei minerale. Din contră, în anumite băi se indică efectuarea de mișcări active ale întregului corp sau supunerea acestuia masajului subacvatic. O parte din elementele minerale conținute în ape se absorb cutanat unde-și exercită efectul local în cazul afecțiunilor dermatologice, iar o parte intră treptat în circulația subtegumentară și apoi sistemică, acționând asupra diverselor țesuturi (cartilaginos, osos etc.). Băile durează în general 15—30 minute. După efectuarea lor se recomandă un repaus mai îndelungat în cazul persoanelor astenice. Cura este alcătuită din 18—20 de băi, cu pauze de câte o zi practicate la începutul tratamentului.

Crenoterapia diabetului zaharat se bazează pe folosirea apelor bicarbonatate, clorurate și a celor ce conțin sulf.

Apele bicarbonatate

Folosite în cura internă, apele bicarbonatate au dovedit efecte hipoglicemiante a căror explicație nu este suficient clarificată. Sunt invocate mai multe mecanisme : creșterea tonusului vagal, eliberarea unor substanțe polipeptidice din zona mucoasei duodenojejunale cu efect insulinotrop, intervenția elementelor minerale în producția de insulină (sulf, zinc, cupru) și în depozitarea glucozei sub formă de glicogen în ficat (potasiu, magneziu), ameliorarea sensibilității la insulină prin valențele alcaline. Totodată, prin tamponarea unora din valențele acide rezultate din metabolismul modificat al diabeticilor, apele bicarbonatate limitează tendința

la cetoacidoză. Efectele hipoglicemiante s-au observat mai des prin utilizarea apelor de Bodoc, Poiana Negri, Malnaș, Borsec, Broșteni și Lipova. Mai mult, unele studii pe animale au arătat că apele alcaline de la Lipova au un oarecare efect protector asupra întârzierii apariției diabetului zaharat indus pe cale experimentală.

Apele clorurate

Ca și apele bicarbonatate, apele clorurate intervin în ameliorarea toleranței la glucide prin mecanisme insuficient precizate. Asociate medicației antidiabetice, apele clorurate folosite pentru uz intern potențează efectul tratamentului medicamentos, impunând uneori reducerea dozelor zilnice de medicamente. Apa din unele stațiuni asociază acestor efecte tendința de reducere a acidozei pe care o întâlnim frecvent la diabeticii dezechilibrați metabolic. În diabetul zaharat se recomandă a se folosi apele hipotone clorurate sodice din stațiunile Sângeorz-Băi (izvoarele Hebe și nr. 4), Slănic Moldova (izvorul nr. 3), Malnaș și Someșani (izvorul nr. 2).

Apele minerale ce conțin sulf

Apele sulfatate calcice și magneziene induc ameliorarea toleranței la glucoză la aproximativ 2/3 din diabetici. Efectul lor se datorează stimulării reflexe a secreției de insulină. Se recomandă utilizarea apelor sulfuroase ale izvorului Luna (Oaș), Olănești 5, Neptun 2 (Herculane), cât și apele sulfuroase de la Govora și Amara. Experimentele făcute pe animale cu apă de la Amara arată o oarecare protecție în limitarea acțiunii toxicelor în inducerea diabetului zaharat. Pe lângă efectul hipoglicemiant, apele minerale ce conțin sulf, folosite în cură externă își dovedesc utilitatea în ameliorarea suferințelor reumatismale agravate de evoluția diabetului zaharat. Explicația este dată de deficiența de sulf care se găsește la pacienții cu boală poliartrozică și facilitată de carența insulinică ce favorizează depolimerizarea mucopolizaharidelor (bogate în sulf) din cartilajele articulare. După echilibrarea optimă a diabetului zaharat, practicarea unor băi sulfuroase permite sulfului din epiderm să pătrundă în circulația sistemică și să se fixeze în zonele deficitare în acest element mineral. Fixarea este favorizată și de mișcările subacvatice practicate de bolnav.

Dietoterapia

Se realizează după aceleași principii prezentate în cadrul capitolului despre regimul alimentar în diabetul zaharat. Trebuie acordată atenția cuvenită cântăririi hidraților de carbon și a repartiției lor pe mese, aspect uneori neglijat în stațiunile balneare.

Medicația antidiabetică

Medicația antidiabetică necesită ajustări din punct de vedere al dozelor prescrise zilnic, întrucât atât cura hidrominerală, dar mai ales kinetoterapia au efecte hipoglicemiante. Se ajunge astfel ca în timpul curei balneare, dozele zilnice de insulină să scadă în medie cu 8 unități, iar medicația orală să fie și ea redusă uneori considerabil.

Scanned with OKEN Scanner

Kinetoterapia

Mișcarea fizică joacă un rol important în reducerea valorilor glicemice, atât direct prin efortul depus, cât și indirect, prin scăderea ponderală. Modalitățile de practicare a kinetoterapiei au fost prezentate în cadrul capitolului despre efortul fizic.

Indicațiile și contraindicațiile curei balneare

Cura balneară se recomandă numai diabeticilor bine compensați metabolic, fără complicații importante renale, hepatice, gastrointestinale etc.

Cura balneară se contraindică celor cu diabet zaharat decompensat cu cetoacidoză, celor cu diabet instabil sau care prezintă complicații importante de natură cardiacă, hepatică, renală etc.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR METABOLICE ACUTE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Complicațiile metabolice acute ale diabetului zaharat sunt reprezentate de acidocetoza diabetică, coma diabetică hiperosmolară și acidoza lactică. Prin gravitatea lor, aceste situații clinice pun adesea în pericol viața bolnavilor, solicitând eforturi terapeutice energice din partea echipelor de reanimare.

ACIDOCETOZA DIABETICĂ

Acidocetoza diabetică se instalează prin deficit absolut sau relativ de insulină, ce duce la creșterea marcată a producției de cetoacizi și implicit la constituirea acidozei metabolice. Cauzele care duc la apariția acestei complicații acute a diabetului zaharat sunt redate în tabelul 40.

TABELUL 40

Cauzele declanșante ale acidozei diabetice

Întreruperea tratamentului cu insulină
Scăderea prea mare a dozelor de insulină
Întreruperea tratamentului cu sulfamide hipoglicemiante
Abaterile de la dieta
Infecțiile acute
Intervențiile chirurgicale
Accidente vasculare (cardiace, cerebrale etc.).
Abdomenul acut
Sarcina
Emoțiile puternice
Coma diabetică inaugurală

Scanned with OKEN Scanner

În funcție de amploarea gradului de acidoză, acidocetoza diabetică prezintă patru stadii evolutive : cetoacidoza incipientă (*p*H normal ; baze exces — 2 până la — 5 ; rezerva alcalină 21—24 mEq/l) ; cetoacidoza moderată (*p*H = 7,31—7,35 ; baze exces — 5 până la — 10 ; rezerva alcalină 16—20 mEq/l) ; cetoacidoza avansată (*p*H = 7,30—7,21 ; baze exces — 10 până la — 15 ; rezerva alcalină 11—15 mEq/l) ; cetoacidoza severă sau coma diabetică (*p*H ⩽ 7,20 ; baze exces peste — 15 ; rezerva alcalină ⩽ 10 mEq/l).

Terapia acestora este nuanțată în funcție de gravitatea dezechilibrului metabolic.

Repausul la pat

Este obligatoriu în acidocetoza diabetică. Creșterea activităților fizice în formele incipiente sau moderate ale acidocetozei diabetice agravează evoluția cetoacidozei. Acest lucru se datorează faptului că persoanele dezechilibrate metabolic reacționează la efortul fizic prin eliberarea unor cantități mari de catecolamine, glucocorticoizi și hormoni de creștere, cu acțiune antagonică insulinei. De asemenea, crește lactacidemia ce contribuie la agravarea acidozei. O dată cu normalizarea glicemică și hidroelectrolitică se recomandă evitarea solicitărilor fizice moderate sau intense, întrucât deficitul de potasiu se completează în cazurile grave de-abia în câteva zile. În afara astheniei pe care o generează, reducerea capitalului potasic este capabilă de inducerea unor tulburări de ritm cardiac, care uneori pot fi destul de grave. Reluarea activităților fizice se face în mod treptat, dar cu atât mai rapid cu cât gradul de cetoacidoză a fost mai redus.

Regimul dietetic și hidric

Indicațiile dietetice sunt valabile doar pentru acidocetoza diabetică incipientă sau moderată întrucât în acidocetoza severă toleranța digestivă nu permite nici măcar ingestia de apă. Se recomandă folosirea sucurilor de fructe, supelor de zarzavat strecurate, laptelui, compotului (îndulcit cu zaharină), grișului cu lapte. Se întrerupe administrarea de grăsimi datorită potențialului lor cetogen. Se elimină alimentele care cresc concentrația ionilor de H^+ : carnea (conținut crescut în aminoacizi sulfurați și fosfolipide) și ouăle (bogate în fosfolipide). În limitele toleranței digestive, hidratarea se face pe cale orală, în cantități reglate în primul rând de senzația de sete. Asigurarea unui aport hidric adecvat reduce acidemia atât prin efectul diluțional, cât mai ales prin antrenarea unor mari cantități de corpi cetonici prin urină.

Tratamentul patogenic

În acidocetoza diabetică incipientă se suplimentează dozele anterioare de insulină. Dacă pacientul era pe tablete (15% din acidocetozele diabetice) se administrează temporar insulină cu acțiune rapidă (actrapid sau insulină cristalină), subcutanat, în 4 prize pe zi, la 6 ore interval. În acidocitozele diabetice moderate, se face trecerea pe 4 prize de insulină cu acțiune rapidă, administrată s.c. După normalizarea parametrilor acidobazici și a glicemiei, se poate trece, de la caz la caz, la terapia insulinică de alte tipuri, în trei, două sau chiar o singură priză pe zi. În acidocetoza diabetică avansată se majorează dozele de insulină cu cel puțin jumătate față de doza zilnică anterioară. Se folosește insulină cu acțiune

rapidă. Dozele sunt corelate cu nivelul glicemiei, glicozuriei și al corpilor cetonici. După montarea unei perfuzii cu ser fiziologic pentru rehidratarea bolnavului, se administrează doze de insulină intravenos și subcutanat, în funcție de particularitățile individuale ale precomei diabetice. Când glicemia a scăzut sub 300 mg%, se introduce ser glucozat hiperton 20% tamponat cu insulină (o unitate la 2 g glucoză).

Tratamentul patogenic al acidocetozelor diabetice severe este complex. El vizează normalizarea glicemiei, tulburările hidroelectrolitice și acidobazice, menținerea echilibrului hemodinamic.

Hiperglicemia se combate prin întrebuințarea insulinei. Se folosește cea cu acțiune rapidă, administrată subcutanat și intravenos. Nu se injectează niciodată pe cale i.v. insulinele semilente sau lente. În cetoacidoza severă, 3/4 din insulina total administrată se introduce i.v. și aproximativ 1/4 subcutanat. Dacă bolnavul prezintă colaps vascular se recomandă folosirea doar a căii i.v., întrucât absorbția insulinei subcutanate devine imprevizibilă. Aprecierea cantității inițiale de insulină este greu de stabilit în mod optim. Doza folosită este cu atât mai mare cu cât valoarea glicemiei este mai crescută, cu cât deshidratarea și gradul de acidoză sunt mai pronunțate. Se ține seama de insulinorezistența indusă, de condițiile etiologice care au declanșat acidocetoza diabetică severă și care evoluează cu hipersecreție de catecolamine, glucagon, glucocorticoizi și hormon de creștere. Estimativ, doza totală inițială de insulină reprezintă cam 1/10 din glicemie și se împarte în părți egale pentru calea s.c. și i.v. Ulterior se administrează insulină i.v. din oră în oră iar insulină s.c. din 6 în 6 ore. Dozele se stabilesc în funcție de valorile glicemiei (determinate la fiecare 1—2 ore) și de sensibilitatea individuală la insulină. Se poate recurge de asemenea la folosirea insulinei cu acțiune rapidă în perfuzie i.v. continuă, la un ritm de 0,1 U/kg-corp/oră (doza inițială este de 0,3 u/kg corp i.v.) Se susține această modalitate terapeutică ținând seama de faptul că supresia maximală a cetogenezei se poate realiza cu 0,1 U/kg-corp/oră de insulină cu acțiune rapidă. În practica clinică această metodă întâmpină anumite inconveniente : necesită o pompă cu debit ajustabil, deoarece administrarea picătură cu picătură are un debit variabil ; întreruperea imprevizibilă a perfuziei privează organismul de insulină ; absorbția acesteia pe sticla sau tubul de polietilenă al flaconului cu soluția de perfuzat necesită adăugarea de albumină umană. Adsorbția poate fi însă împiedicată prin introducerea a 5 ml de sânge recoltat de la bolnav în flaconul de perfuzat.

În practica clinică se întâlnesc numeroase situații care necesită cantități mai mari de insulină decât 0,1 U kg/corp/oră, datorită severității deshidratării, intensității acidozei, hipersecreției de hormoni de contrareglare etc. Administrarea i.v. intermitentă este preferată de o parte din autori, fiind ușor de realizat în orice serviciu medical. Insulina se introduce i.v. până la dispariția corpilor cetonici, după care se continuă cu administrarea s.c. din 6 în 6 ore. Introducerea ei pe cale i.v. se face numai după instituirea perfuziei cu ser fiziologic. În caz contrar este posibil, prin scăderea bruscă a glicemiei și, implicit, a forței osmotice generate de aceasta, să apară colapsul vascular. De asemenea, scăderea bruscă a glicemiei nu se însoțește de o reducere corespunzătoare a osmolilor idiogeni din celulele nervoase, ceea ce duce la atragerea apei din

Scanned with OKEN Scanner

interstiții și apariția edemului cerebral. Fără a exista o explicație, acest fenomen se produce cel mai frecvent la scăderea glicemiei de la 400 mg% la 300 mg%.

Corectarea deshidratării, deficitului sodic și a acidozei. Se realizează în mare parte împreună. Acest lucru se datorește faptului că întrebuințarea soluțiilor cu proprietăți alcalinizante aduce un important aport hidric și reface în parte pierderile de Na^+. Soluțiile folosite în acest scop sunt : serul fiziologic, serul fiziologic diluat cu apă distilată în părți egale (sol. NaCl 4,5 g%), serurile alcaline [hiperton (A_1) cu osmolaritate 395 mOsm/l, izoton (A_2) cu osmolaritate de 309 mOsm/l, hipoton (A_3) cu osmolaritate de 222 mOsm/l] și serurile glucozate (compoziția serurilor alcaline este prezentată în cadrul acidozei metabolice). Cantitatea de lichide reținută de un bolnav adult aflat în comă diabetică este cuprinsă între 70—85 ml/kg-corp, iar pentru un copil, de 100—120 ml/kg-corp. În unele situații se poate folosi drept alcalinizant soluția THAM. Ea conține trihidroximetil-aminometan 36,5 g, NaCl 1,62 g și apă distilată ad. 1 000 ml. Acțiunea alcalinizantă se datorează reacției bazei aminate cu dioxidul de carbon formând bicarbonat. În tratamentul comei diabetice cetoacidozice se recomandă a nu se folosi bicarbonatul de sodiu, întrucât alcalinizarea rapidă produsă de acesta se poate însoți de apariția unor accidente grave. Acestea sunt reprezentate de agravarea hipoxiei tisulare, inducerea edemului cerebral, scăderea bruscă a potasemiei, apariția hipernatremiei și a alcalozei metabolice hipocloremice. Hipoxia tisulară apare datorită faptului că alcalinizarea rapidă scade gradul de disociere al oxihemoglobinei (în cetoacidoza diabetică, scăderea 2,3-difosfoglicератului din hematii induce creșterea afinității hemoglobinei pentru O_2, a cărui eliberare este menținută doar de acidoza metabolică). În consecință, poate apărea acidoza lactică (se creează condiții de energogeneză în anaerobioză). Permeabilitatea diferită pentru CO_2 și HCO_3^- la nivelul barierei hematoencefalice permite, în condițiile unei ridicări bruște a pH-ului sangvin, instalarea edemului cerebral. Faptul că CO_2 traversează ușor această barieră, iar HCO_3^- mult mai lent, permite crearea unei acidoze localizate în sistemul nervos central. În felul acesta se produce vasodilatația vaselor cerebrale, creșterea fluxului sangvin local, mărirea permeabilității capilare și instalarea edemului cerebral. Scăderea bruscă a potasemiei prin alcalinizare rapidă (K^+ trece în celule) poate declanșa, în condițiile unei hipopotasemii inițiale, apariția unor tulburări grave de ritm cardiac.

Aportul ridicat de Na^+ adus de soluția de bicarbonat creează, în condițiile unei natremii normale sau ușor ridicate, riscul creșterii osmolarității plasmatice. Soluțiile alcaline A_1, A_2, A_3 înlătură complet (cu excepția hipernatremiei indusă de A_1) toate dezavantajele soluției de bicarbonat.

Alcalinizarea nu mai este brutală, ci lentă, întrucât, A'_1, A_2, A_3 conțin o putere de tamponare acidă de câteva ori mai mică decât cea a bicarbonatului. În cazurile care evoluează cu hipernatremie importantă și acidoză severă greu reductibilă poate fi utilizată soluția THAM, în doză de 0,5—1,0 mMol/kg-corp/oră, însumând în 12 ore 3,8—8,9 mMol/kg-corp. Are avantajul că disociază foarte bine în mediul intracelular.

Prin efectul lor anticetogenetic, soluțiile glucozate au un important rol în reducerea acidemiei. Corectarea lor cu insulină asigură pătrunderea glucozei în celule, care nu numai că blochează cetogeneza, dar și

accelerează arderea corpilor cetonici. Se preferă soluțiile glucozate hipertone 20%, întrucât s-a observat că pe măsură ce debitul orar de glucoză este mai mare, cetonemia se reduce mai repede. Cantitatea de glucoză administrată pe 24 de ore trebuie să depășească 300 de g. Soluțiile glucozate se introduc în terapia comei diabetice doar când glicemia scade sub 300 mg%. În afara rolului anticetogenic, soluțiile glucozate previn scăderea bruscă a osmolarității plasmatice (sub efectul hipoglicemiant al insulinei) mai ales la bolnavii prezentând hiponatremie. Se evită în acest fel constituirea colapsului vascular și a edemului cerebral. În cazul apariției acestuia din urmă este necesară introducerea perfuziilor cu manitol 20%, în cantități de 1,5—2,0 mg/kg-corp, hemisuccinat de hidrocortizon, oxigenoterapie și asigurarea hiperventilației (eventual ventilație mecanică) pentru scăderea $PaCO_2$ (ameliorând acidemia cerebrală scade fluxul sangvin local și, implicit, cantitatea de lichid transvazat în interstițiu). Folosirea soluțiilor glucozate mai are avantajul că, prin metabolizarea în organism a glucozei, eliberează un volum echivalent de apă care diluează excesul electrolitic adus de soluțiile alcaline hipertone. În primele două ore de tratament, la adult se introduc în jur de 3 litri soluție perfuzabilă. Ritmul de administrare este rapid în primele două ore, apoi devine mai lent. Se folosesc, în medie, în mod alternativ, ser fiziologic și ser alcalin, în proporție de 2/3 ser fiziologic și 1/3 alcaline. Cu cât gradul de deshidratare și de acidoză este mai mare, cu atât mai mult cantitatea inițială de ser fiziologic este mai crescută. Pentru corectarea simultană a deficitului hidroelectrolitic și a tulburărilor acidobazice este necesară evaluarea osmolarității plasmatice și a structurii acesteia (natremia și glicemia). În hiperosmolaritatea predominant hipernatremică se preferă corectarea acidemiei prin soluții alcaline hipotone, iar rehidratarea prin utilizarea serului fiziologic diluat în părți egale cu apă distilată. Se poate, de asemenea, întrebuința, atunci când glicemia a scăzut sub 300 mg%, serul glucozat 5% normocorectat cu insulină, care, prin antrenarea glucozei în sectorul celular, permite eliberarea unei mari cantități de lichid capabil să dilueze concentrația natremiei. În hiperosmolaritatea predominant hiperglicemică, acidemia se corectează cu soluții alcaline izotone, iar rehidratarea se face cu ser fiziologic. În hiperosmolaritatea exclusiv hiperglicemică, pentru evitarea diminuării bruște a osmolarității plasmatice sub acțiunea hipoglicemiantă a insulinei, se întrebuințează soluții alcaline hipertone și serul fiziologic. Întrebuințarea serurilor alcaline, mai ales izotone și hipertone, restabilește în parte deficitul sodic al organismului.

Corectarea deficitului de potasiu se face în funcție de valoarea kaliemiei. Dacă valoarea acesteia este mai mică de 3,5 mEq/l (în absența tratamentului insulinic apropiat) se anticipează o depleție marcată de K^+ care trebuie corectată din prima oră de tratament. Se administrează din soluția de KCl 200 g/l cel puțin 4 g (1 g KCl este conținut în 5 ml soluție 20%) la 1 litru de ser perfuzabil. Potasiul nu se introduce în serurile alcaline, ci doar în serul fiziologic sau glucoza 5%. Dacă potasemia inițială este normală sau crescută, se introduce potasiu cam la 2—3 ore de tratament. Acest lucru se datorează faptului că insulina și ridicarea *p*H-ului antrenează trecerea K^+ în celulă. Reducerea potasemiei devine și mai evidentă prin administrare de glucoză, întrucât refacerea fiecărui gram de glicogen se însoțește de depunerea a

Scanned with OKEN Scanner

0,36 mEq K^+. Dacă diureza este prea mare (peste 3—5 l/zi) se elimină o cantitate importantă de K^+ prin urină, ceea ce indică încetinirea ritmului de perfuzare. În situațiile în care se constată reducerea marcată a kaliemiei se introduc i.v. în 250 ml ser fiziologic câte 3 g KCl. Se poate apela, de asemenea, la aportul suplimentar pe care îl aduce penicilina potasică (1,7 mEq K^+ la 1 milion de unități), folosită pe cale i.m. Cantitatea de potasiu necesară evitării hipopotasemiei trebuie să fie cu atât mai mare cu cât gradul de acidoză a fost mai avansat. În acidocetozele diabetice severe se folosesc între 200—250 mEq/zi.

Conduita practică

Orientarea diagnosticului spre acidocetoza diabetică severă se face ținând seama de astenia marcată a bolnavului, respirația Kűssmaul cu halenă acetonemică și deshidratarea moderată sau intensă. Dacă pacientul se știe diabetic, aceste manifestări clinice întăresc suspiciunea de acidocetoză diabetică severă. Se recoltează sânge pentru a se determina glicemia, ionograma și parametrii Astrup. Se montează, până la sosirea rezultatelor, o perfuzie cu ser fiziologic. În general, cantitatea inițială a acestuia este cu atât mai mare cu cât deshidratarea apreciată clinic este mai pronunțată. Se perfuzează între 500—750 ml ser fiziologic, după care se montează serul alcalin, în funcție de valoarea osmolarității plasmatice (apreciată prin rezultatul glicemiei și al natremiei) : Osm plasmatică = (natremia mEq/l + 10) 2 + $\frac{\text{glicemia mg \%}}{18}$ + $\frac{\text{uremia mg \%}}{6}$. Întrucât ureea este ușor difuzabilă prin toate membranele biologice, valoarea ei nu se ia în calculul presiunii osmotice eficiente. Când osmolaritatea calculată depășește 340 m Osm/l, se recomandă folosirea soluțiilor hipotone. Pentru natremii mai mari de 147 mEq/l se folosesc serurile alcaline hipotone, alternând cu amestecul dintre ser fiziologic cu apă distilată în proporții egale. La 250 ml A_3, se alternează 500 ml amestec ser fiziologic și apă distilată, după care modalitatea de perfuzare se reia. Nu se administrează direct i.v. apă distilată, datorită inducerii hemolizei. În unele situații, când *p*H-ul este extrem de coborât și natremia mult crescută, și se constată o rezistență crescută la alcalinizare, se pot administra în ritm lent cantități mici de soluție THAM în doze de câte 50—100 ml, repetate la nevoie. Ulterior se poate trece la folosirea serurilor alcaline. Când natremia este cuprinsă între 137—147 mEq/l se recomandă folosirea serului alcalin izoton.

Acesta se administrează alternativ, în proporție de 1 la 2, cu serul fiziologic. La 500 ml ser fiziologic se perfuzează 250 ml A_2. Pentru natremii sub 137 mEq/l se recomandă întrebuințarea serului alcalin hiperton alternând în proporție de 1 la 2 cu serul fiziologic. Ritmul perfuziilor este rapid în primele 2 ore (1,0—1,5 l/oră), exceptând bolnavii cu cardiopatii cronice, hipertensiune și vârstnicii. Ulterior ritmul se încetinește. Din momentul aflării glicemiei, se introduce subcutanat, din 6 în 6 ore, și intravenos, din oră în oră, insulina cu acțiune rapidă. Dozele pot fi mai mici sau mai mari, în funcție de valoarea glicemiei, gradul de deshidratare, de acidemie și de condițiile etiopatogenice care au indus acidocetoza diabetică severă. Se estimează cam la o zecime din valoarea glicemiei totalul inițial de insulină, care se injectează în părți egale pe cale s.c. și i.v. Ulterior se merge pe doze care, pe cale i.v. sunt, în general, mai mari

decât cele s.c. Administrarea insulinei pe cale i.v. încetează când dispare cetonuria. Potasiul se introduce cu atât mai precoce cu cât kaliemia este mai mică. Este deosebit de important a se obține revenirea spre normal a *p*H-ului și a glicemiei fără a se produce scăderea prea marcată a potasemiei. Trebuie subliniat că alcalinizarea rapidă, reducerea intensivă a glicemiei și creșterea importantă a diurezei reduc K^+ plasmatic, ceea ce poate precipita instalarea unor aritmii cardiace grave. De regulă, se folosesc 1,0—1,5 g KCl soluție 20% dizolvate în 250 ml ser fiziologic sau glucoză 5%. Creșterea cantității până la 3 g pe 250 ml soluție perfuzabilă, necesară în hipokaliemiile severe, poate fi greu tolerată de bolnav, datorită caracterului iritativ asupra peretelui venos. O dată cu scăderea glicemiei sub 300 mg% se introduc serurile glucozate hipertone 20%, succedate în proporție egală cu serul fiziologic și serurile alcaline. Flacoanele de glucoză sunt corectate cu insulină (1 U la 2 g glucoză). Potasiul se administrează în continuare, dacă se menține tendința de reducere a kaliemiei sub 4 mEq/l. Când *p*H-ul actual atinge 7,30, se poate întrerupe administrarea soluțiilor alcaline, care, dacă ar fi continuată, ar putea duce la apariția alcalozei metabolice. Se continuă perfuzarea doar cu glucoză 20% (scade cetonemia) și serul fiziologic. Când *p*H-ul depășește 7,30 se poate întrerupe perfuzia. Înainte de a face acest lucru se testează toleranța digestivă prin ingerarea de apă sau de compot. Dacă bolnavul nu vomită, se sistează perfuziile și se reia alimentația orală cu ceai, compot, griș cu lapte, supe de legume.

Insulinoterapia se continuă din 6 în 6 ore cu insulină cristalină sau orice altă insulină cu acțiune rapidă. Restabilirea echilibrului acidobazic și a toleranței digestive se obțin după aproape 8—12 ore de tratament. În toată această perioadă se administrează în jur de 8—10 l lichide perfuzabile, din care 1/2 ser fiziologic, 1/4 seruri alcaline și 1/4 soluții glucozate. În unele situații tratamentul acidocetozelor diabetice severe implică luarea unor măsuri terapeutice speciale : administrare de hemisuccinat de hidrocortizon (250—1 000 mg/zi) asociat soluțiilor macromoleculare de dextran și unei bune hidratări în colapsul vascular ; tonicardiac, pe cale i.v. (Lanatosid C, 1 f. la 8 ore), în cazul apariției fenomenelor de insuficiență cardiacă ; antibioterapie, dacă decompensarea a fost cauzată de o infecție bacteriană (la vârstnici se recomandă ca antibioterapia să se administreze de regulă, mai ales că orice glicemie care depășește 250 mg% se însoțește de o deprimare a fagocitozei).

COMA DIABETICĂ HIPEROSMOLARĂ FĂRĂ CETOACIDOZĂ

Reprezintă una din complicațiile acute ale diabetului zaharat, fiind caracterizată prin hiperglicemia severă, osmolaritate plasmatică mai mare de 340 mOsm/l și lipsa cetoacidozei, ce apar pe un teren diabetic particular, la persoane în vârstă de peste 60 de ani, cu diabet zaharat insulinoindependent, a cărui evoluție este „blândă", de multe ori neglijată sau necunoscută până în momentul apariției comei diabetice hiperosmolare.

Trăsătura dominantă și obligatorie a acestei complicații metabolice acute o reprezintă prezența hiperosmolarității plasmatice, responsabilă de apariția majorității manifestărilor clinicobiologice. În coma diabetică hiperosmolară, hiperosmolaritatea este dată în primul rând de creșterea

glicemiei (fiecare gram de glucoză la litru crescut peste valorile normale mărește osmolaritatea cu 5,5 mOsm/l). În al doilea rând intervine hipernatremia. Condițiile clinice în care aceste constante biologice intervin în apariția comei diabetice hiperosmolare sunt prezentate în tabelul 41.

TABELUL 41

Etiopatogenia comei diabetice hiperosmolare (fără cetoacidoză)

I. Factori care produc hiperglicemie
- Scăderea secreției de insulină
  1. — pancreatita acută
  2. — întreruperea hipoglicemiantelor orale
  3. — substanțe medicamentoase :
     - — diazoxid
     - — difenilhidantoina
     - — tiazidele
     - — imunosupresivele
     - — propranololul
     - — clorpromazina
- Creșterea eliberării hepatice de glucoză
- Scăderea consumului periferic de glucoză :
  1. — hipotermie
  2. — hipoxie acută
- Aport exogen crescut de glucide

II. Factori care produc hipernatremie
- Pierdere de apă pură
  1. — polipnee
  2. — perspirație cutanată crescută
- Pierdere de lichide hipotone :
  1. — arsuri întinse
  2. — transpirații excesive
  3. — diaree
  4. — vomisments
  5. — aspirație gastrică sau intestinală
  6. — fistule digestive
  7. — diureză osmotică
- Scăderea aportului hidric :
  1. — bolnavi astenici sau imobilizați
  2. — stări comatoase
  3. — Alterarea mecanismului senzației de sete

Menționăm că deși hiperosmolaritatea sanguină este prezentă, tensiunea arterială are tendința să scadă. Se ajunge la colaps când deficitul hidric este mai mare de 10% din greutatea corporală.

Restabilirea echilibrului metabolic implică o serie de măsuri terapeutice complexe a căror prezentare o redăm în cele ce urmează.

Repausul la pat

Se impune de la sine. Durata sa este variabilă, în funcție de reechilibrarea hidroosmolară a bolnavului și de gravitatea cauzei declanșante. Când aceasta din urmă nu prezintă decât un grad scăzut de severitate,

Scanned with OKEN Scanner

după restabilirea parametrilor clinico-biologici fiziologici, mobilizarea poate fi efectuată. Nu se recomandă a se practica activități fizice solicitante pentru organism, decât după o perioadă mai îndelungată de timp.

Regimul dietetic

Valoarea sa are importanță de-abia în perioada de convalescență, întrucât toleranța digestivă a bolnavilor cu comă diabetică hiperosmolară nu permite, de cele mai multe ori, nici măcar aportul hidric. În convalescență se urmărește îndeosebi refacerea capitalului potasic. În acest scop se recomandă consumul de legume și fructe (mere, portocale, roșii, cartofi etc., în limitele aportului glucidic permis) și a proteinelor animale.

Tratament patogenic

Se urmărește scăderea hiperosmolarității plasmatice și corecția hipovolemiei. Totodată se reechilibrează bolnavul din punct de vedere electrolitic.

Reducerea osmolarității plasmatice se realizează prin scăderea hipernatremiei și a hiperglicemiei. În primul caz se administrează soluții hipotone și se restabilește volemia (crește natriureza), iar în al doilea caz se administrează insulină cu acțiune rapidă (ex. insulină cristalină, actrapid).

Refacerea volemică implică folosirea soluțiilor de rehidratare. Reechilibrarea hidroelectrolitică și hemodinamică se face supraveghind starea de conștiență, pulsul, tensiunea arterială și diureza. Din două în două ore se recoltează glicemia și ionograma sangvină. După recoltarea primelor analize și punerea diagnosticului se stabilește cantitatea de lichide ce urmează a fi administrată și calea de introducere în organism. Deficitul hidric este greu de stabilit cu exactitate. Valoarea sa variază între 6 și 16 litri. Se admite de unii autori că pierderea de apă este de 250—300 ml cu fiecare procent de creștere a osmolarității. Dacă toleranța digestivă o permite, acest volum lichidian este administrat sub formă de apă simplă, pe cale orală. Se preferă această cale, întrucât, reglând osmolaritatea lichidelor absorbite, ficatul împiedică variațiile bruște ale osmolarității plasmatice. De cele mai multe ori ea nu poate fi utilizată, întrucât bolnavii sunt comatoși sau prezintă grețuri și vărsături pe fondul unei atonii gastrice. În aceste condiții se recurge la hidratarea parenterală. Se folosesc următoarele soluții: soluție hipotonă conținând NaCl 4,5 g/l (ser fiziologic îndoit cu apă distilată), cu o osmolaritate de 155 mOsm/l; soluția de glucoză 5% cu o osmolaritate de 278 mOsm/l; soluție glucozată hipotonă 2,5% (ser glucozat îndoit cu apă distilată) cu o osmolaritate de 139 mOsm/l. Avantajul soluțiilor glucozate este acela că, prin metabolizarea glucozei, în lichidele organismului rămâne apă pură. Calea de administrare este, de regulă, cea intravenoasă. Când patul venos superficial este precar, se recurge la denudarea și cateterizarea unei vene de calibru mare. Inițial, și cât timp glicemia se menține peste 300 mg% se perfuzează soluție salină hipotonă. Aceasta ajută și la refacerea deficitului de sodiu. Ritmul de perfuzie trebuie să fie suficient de crescut pentru a acoperi cât mai rapid și deficitul hidric, dar, totodată, suficient de prudent — mai ales la persoanele vârstnice. Dacă în primele 2 ore cantitatea de lichide introdusă i.v. este de 2—3 l, în următoarele ore ritmul de perfuzie este mai lent, în jur de 1 litru la 2 ore. Când glicemia a scăzut sub 300 mg se introduc soluțiile glucozate hipotone sau hipertone, în

funcție de osmolaritatea plasmatică. La acestea se face corecția cu insulină (1 unitate insulină la 2 g glucoză). În general, nu este bine să se scadă osmolaritatea plasmatică cu o viteză mai mare de 20 m Osm/l/oră. În caz contrar, se poate instala edemul cerebral sau colapsul vascular. În cazul în care, în timpul perfuziilor de soluții hipotone, se înregistrează o scădere tensională, anunțând instalarea colapsului, se introduc soluții saline izotone. Când presiunea arterială sistolică tinde să scadă sub 80 mm Hg se perfuzează soluții macromoleculare (dextran), plasmă sau sânge total. Hemisuccinatul de hidrocortizon se asociază în doze variabile, cuprinse între 200—1 000 mg/zi. În paralel cu rehidratarea organismului, se administrează insulină cu acțiune rapidă în vederea reducerii valorilor glicemice și normalizării osmolarității plasmatice. Stabilirea dozelor necesare este destul de dificilă datorită sensibilității variabile la insulină. Au fost citate cazuri foarte rare când glicemia a revenit la normal fără administrare de insulină, pe când în altele glicemia nu a putut fi senisbil influențată chiar cu doze mari de insulină. În situațiile care nu au necesitat insulină ori s-au dat doze foarte mici, este posibil ca prin rehidratarea organismului să se obțină ameliorarea irigării sangvine a pancreasului, redresarea răspunsului tisular la insulină și reducerea osmolarității plasmatice. Acestea duc la îmbunătățirea secreției de insulină și la scăderea insulinorezistenței. Pentru glicemiile greu reductibile intervin factori care țin de cauza declanșantă (ex. pancreatita acută etc.) și de terenul pe care aceasta acționează. Clasic, se introduc în jur de 40 U. i.v. și 40 U. s.c. Ulterior se adaugă insulină i.v. din oră în oră, iar insulină s.c. din 6 în 6 ore. Stabilirea dozelor se face în funcție de valoarea glicemiei. Trebuie evitată scăderea sa bruscă, din cauza riscului edemului cerebral și a colapsului vascular. O atenție deosebită trebuie acordată aportului de sodiu și potasiu. Utilizarea soluțiilor saline hipotone, pe lângă reducerea osmolarității plasmatice, refac parțial capitalul sodic al organismului. Riscul creșterii natremiei este compensat, în parte, prin ameliorarea gradului de perfuzie renală și a natriurezei. Aceasta din urmă reprezintă un indicator util în urmărirea evoluției biologice. De asemenea, deficitul de potasiu trebuie acoperit prin adăugarea în serul salin sau glucozat normo- sau hipoton, a KCl. Suplimentul de potasiu poate fi introdus i.v. chiar din prima oră de tratament, dacă kaliemia nu este ridicată. Se introduce 1 kg KCl (5 ml din soluția 20%) la 250 ml ser perfuzabil. În general, administrarea a 1 g KCl la 2 ore pare să acopere deficitul de kaliu existent. În cazul în care potasiul plasmatic tinde să scadă vertiginos (pătrunde în celule o dată cu glucoza), se crește ritmul până la 2 g pe oră. Controlul ionogramei din 2 în 2 ore ghidează conduita terapeutică.

Alte măsuri terapeutice

*Combaterea acidozei** nu impune măsuri terapeutice deosebite. De cele mai multe ori, rehidratarea corectă și terapia insulinică redresează echilibrul acidobazic al organismului. Introducerea de bicarbonat de sodiu devine periculoasă prin aportul crescut de sodiu, motiv pentru care este contraindicată. Oxigenoterapia pe sonda endonazală este utilă mai ales în

* Acidoza apare prin retenția de sulfați și fosfați (prin insuficiență renală funcțională), prin creșterea lactacidemiei (în urma convulsiilor sau anoxiei tisulare secundară colapsului) și eliberarea celulară de radicali acizi datorită fenomenelor de deshidratare induse de hiperosmolaritatea plasmatică.

Scanned with OKEN Scanner

cazurile care evoluează cu stare de colaps. Ea se administrează la un ritm de 6 l/min. *Antibioterapia* se administrează în mod sistematic la bolnavii cu comă diabetică hiperosmolară. Acest lucru se datorează faptului că aceasta evoluează la persoane cu o capacitate de apărare antiinfecțioasă redusă. Creșterea glicemiei peste 250 mg% se însoțește de reducerea capacității de fagocitoză a leucocitelor. Antibioterapia devine o necesitate când bolnavii sunt supuși unor manevre cu risc infecțios (denudare venoasă, sondaj vezical etc.) sau când cauza declanșării comei diabetice hiperosmolare a fost o infecție. Se preferă antibioticele cu spectru larg.

Prevenirea trombogenezei prin administrarea de heparină este luată în discuție de mulți autori. Instituirea sa trebuie bine apreciată, în funcție de vârsta pacientului și de contextul polivisceral al acestuia. *Dezobstrucția bronșică* trebuie realizată din primele ore de tratament. Uneori rehidratarea corectă, tapotarea periodică a toracelui și aspirația faringiană permit degajarea căilor respiratorii. Când există semne clinice sau radiologice de atelectazie se impune instituirea rapidă a bronhoaspirației. *Dializa extrarenală* reprezintă o măsură terapeutică de excepție, la care se poate recurge când hipernatremia este prea severă și reducerea osmolarității rebelă la tratament.

ACIDOZĂ LACTICĂ

Acidoza lactică este o complicație metabolică acută a diabetului zaharat, putând însă apare și în alte contexte etiopatogenice.

TABELUL 42

Etiopatogenia acidozelor lactice

Supraproducția de acid lactic: — Stările șocogene — Anemiile severe — Hipoxia severă — Diabetul zaharat — Excesul adrenergic — Leucemiile
Defect de utilizare a acidului lactic: — Hepatopatii acute — Ciroze hepatice — Tratament cu fenformin sau metformin — Intoxicație alcoolică
Defect de eliminare a acidului lactic: — Insuficiență renală Acidoză lactică idiopatică

Ea se caracterizează printr-o scădere a *p*H-ului sanguin sub 7,35 și o creștere a lactacidemiei peste limita superioară a normalului de 2 mEq/l. Instalarea hiperlactacidemiei nu se produce, de regulă, doar prin intermediul unui singur mecanism, ci prin combinarea mai multora, dintre

care unul se dovedește a fi dominant. În cazul diabetului zaharat, acidoza lactică apare mai ales în condițiile în care echilibrul metabolic este deficitar. Ea poate apărea fie spontan (hipoxia celulară nu este evidentă) fie în urma tulburărilor hemodinamice secundare infarctului de miocard infarctului mezenteric, septicemiilor, stărilor șocogene etc. ce pot complica evoluția diabetului zaharat. Pe lângă aceste cauze, la diabeticii aflați pe tratament cu biguanide, intervine blocarea gluconeogenezei pornind de la lactat. De asemenea, aceste antidiabetice orale pot crește glicoliza anaerobă datorită blocării respirației celulare și fosforilării oxidative. Se pare că ele intervin asupra energogenezei la nivelul aparatului mitocondrial, a cărei perturbare favorizează acumularea de acid lactic. Coexistența insuficienței renale secundară micro sau/și macroangiopatiei diabetice permite acumularea biguanidelor. Dacă se asociază diabetului și o hepatopatie dismetabolică, se produce o încetinire pronunțată a inactivării biguanidelor. Persistența îndelungată și la concentrații crescute a acestora accentuează gradul de lactacidemie.

Dată fiind gravitatea mare a acidozei lactice și frecvența ridicată a mortalității (prin colaps vascular și insuficiență cardiacă ireductibilă, tulburări grave de ritm cardiac, sindrom hemoragic și comă), succesul terapeutic depinde, pe lângă corectitudinea cu care este aplicat, de precocitatea instituirii sale.

Tratamentul patogenic

Se urmărește combaterea colapsului cardiovascular, reducerea acidozei metabolice, corectarea hipoxiei tisulare, scăderea producției de acid lactic și îndepărtarea lactatului existent.

Combaterea colapsului reprezintă măsura terapeutică esențială care trebuie luată în perioada constituirii acidozei lactice. Colapsul cardiovascular constituie cauza cea mai frecventă de deces a bolnavilor cu acidoză lactică. Insuficiența circulatorie, prin hipoxia pe care o generează agravează acidoza care, la rândul ei, accentuează gradul de insuficiență circulatorie. În scopul ridicării valorilor tensionale se folosesc soluții de ser fiziologic, de dextran, preparate de plasmă, hemisuccinat de hidrocortizon, izoproterenol și dopamină. Serul fiziologic se administrează în cantități de 2—4 l/zi sau chiar mai mult. Datorită faptului că părăsește rapid spațiul vascular trecând în interstițiu, perfuzia sa trebuie alternată cu cea de dextran sau preparate de plasmă umană. Dintre dextrani se preferă utilizarea dextranului 70, care se elimină mai lent prin urină. După administrarea sa, volumul sangvin crește cu ceva mai mult decât echivalentul cantității perfuzate, prin atragerea apei din interstițiu. Prin efectul ei hipervolemic, perfuzia cu soluții de dextrani crește tensiunea arterială, debitul cardiac și întoarcerea venoasă, îmbunătățind astfel perfuzia tisulară. De asemenea, prin efectul antiagregant, dextranii reduc posibilitatea formării de microtromboze și constituirii coagulopatiei de consum. Dozele de dextran variază de la un caz la altul, nefiind însă indicat a se depăși 20 ml/kg-corp/zi. Preparatele de plasmă umană oferă același avantaj ca și dextranii, singurele inconveniente fiind prețul mai ridicat și riscul transmiterii virușilor hepatitei (dacă nu sunt pasteurizate corect). Hemisuccinatul de hidrocortizon, în afara efectului tonogen asupra aparatului cardiovascular, are în plus efect neoglucogenetic. El se administrează în doze mari, variind între 300 și 1 000 mg/zi.

Izoproterenolul (Isuprel) crește debitul cardiac prin acțiunea inotropică pozitivă și prin vasodilatația arterială sistemică, care reduce rezistența la scurgere a sângelui.

Efectul vasodilatator este mai pronunțat la nivelul patului vascular scheletal și mezenteric. Înainte de a recurge la administrarea de Isuprel, trebuie asigurat aportul adecvat de lichide volemice. Dacă frecvența cardiacă este mai mare de 120 pe minut, izoproterenolul nu poate fi folosit decât după o prealabilă digitalizare intravenoasă. Se dizolvă în 500 ml ser fiziologic sau ser glucozat 5% 1 mg izoproterenol (5 fiole Isuprel a 0,2 mg), din care se perfuzează 0,5—3,0 ml/min.

Dopamina (Intropin) tinde să ia locul izoproterenolului, deoarece are efecte nefavorabile mai puțin marcate asupra consumului de oxigen, și ritmului cardiac. Se administrează în perfuzie i.v. o doză inițială la 2—5 μg/kg-corp/min care de la caz la caz, poate fi crescută ulterior la 5—10 μg/kg-corp/min, sau chiar la 20—50 μg/kg-corp/min. Doza și ritmul de administrare sunt în funcție de valorile tensiunii arteriale. Când aceasta crește brusc, ritmul perfuziei se încetinește sau chiar se întrerupe temporar.

Pentru redresarea tensiunii arteriale nu se folosesc substanțe vasoconstrictorii periferice, deoarece creșterea rezistenței vasculare periferice accentuează hipoxia și agravează acidoza lactică. După ridicarea presiunii sanguine se pot asocia, sub control tensional, substanțe medicamentoase cu acțiune vasodilatatorie periferică. În felul acesta se urmărește ameliorarea perfuziei tisulare și reducerea gradului de anoxie răspunzătoare de formarea acidului lactic. Dintre acestea, cele mai des întrebuințate sunt Hyderginul i.m. (1 ml/zi) și fentolamina (Regitine) i.v., în doză inițială de 10—15 mg repetată la nevoie după 30 min. Acestea pot fi folosite uneori în combinație cu dopamina, mai ales când se constată instabilitatea creșterii tensionale.

Reducerea acidozei metabolice se obține prin administrarea în doze mari de bicarbonat de sodiu (2—3 l de soluție 14‰ în 24 ore) sau soluție THAM. Ultima este utilă în cazurile care evoluează cu hipernatremie. Ritmul de perfuzare este mai rapid în prima parte a tratamentului. Nu se utilizează lactatul de sodiu, deoarece în acidoza lactică anionul lactat nu este metabolizat și se acumulează, agravând acidoza. În cazul în care se asociază și o insuficiență renală greu reductibilă chiar și în condițiile normalizării tensiunii arteriale, se recurge la dializa extrarenală.

Corectarea hipoxiei tisulare se obține în primul rând prin normalizarea valorilor tensionale și asigurarea unei perfuzii tisulare eficiente. Oxigenoterapia este indispensabilă în cazurile în care există hipoxemie cu $PaO_2 < 50$ mm Hg. Se administrează O_2 pe sondă nazofaringiană în doze de 6—8 l/min. Când corecția PaO_2 se dovedește a fi dificilă, bolnavul trebuie întubat și ventilat mecanic. Acesta s-a dovedit a fi cel mai bun mijloc de oxigenoterapie în stările severe de șoc. Ea reduce mortalitatea de cel puțin 2—3 ori.

Scăderea producției de acid lactic este dificil a fi obținută, în condițiile în care generarea excesivă a lactatului a fost deja declanșată. Aceasta se datorează faptului că nu dispunem încă de mijloace terapeutice eficiente. Fără a avea o valoare certă, se pot folosi, în scopul reducerii formării lactice, albastru de metil în doze de 5 mg/kg-corp (cu rol

în regenerarea NAD-ului), amestecul de NAD, acid tiocianic, cocarboxilază și coenzima A sau citocromul C cu rol în activarea lanțului respirator celular.

Indepărtarea lactatului existent se realizează prin mai multe mijloace: inhalarea de CO_2, administrare de dicloracetat, diureză forțată, dializă extrarenală. Inhalarea de dioxid de carbon 5% duce la scăderea lactatului doar în unele cazuri și numai în mod tranzitoriu. Acest lucru a plecat de la observația că hiperlactatemia nu apare decât la bolnavii prezentând hipocapnie. Inhalarea de CO_2 vizează diminuarea hipocapniei secundare hiperventilației, cunoscută a bloca ciclul malat-oxalacetat și piruvat-malat. Administrarea de dicloracetat (activator al piruvatdehidrogenazei) are rezultate încurajatoare, chiar dacă acestea au încă un caracter experimental. Diureza forțată s-a dovedit eficace prin faptul că reduce anuria (care limitează mult lupta împotriva acidozei) și că, asigurând o diureză abundentă, produce o eliminare suplimentară a lactatului prin urină. Se folosesc, în acest scop, manitolul în doze de 1 mg/kg-corp și în perfuzie i.v., sau furosemidul, 200—300 mg/zi i.m. Utilizarea lor se face numai după asigurarea patului vascular cu lichide volemice și ridicarea valorilor tensionale. Dializa extrarenală permite, o dată cu înlăturarea excesului hidric secundar perfuzării excesive, eliminarea lactatului seric și a fenforminului eventual implicat în geneza acidozei lactice. În lichidul de dializă, lactatul este înlocuit prin bicarbonat de sodiu. Prin dializă peritoneală se obține un clearence al lactatului de 10—75 ml/min, iar prin hemodializă, un clearence de 14 ml/min.

Tratamentul etiologic

Se adresează factorilor incriminați în geneza A.L (vezi tabelul 42). Reținem, în ceea ce privește tratamentul cu biguanide, necesitatea prescrierii acestuia doar la persoanele supraponderale, fără insuficiență hepatică sau renală. În cazul în care se supraadaugă o afecțiune acută capabilă de a induce deshidratarea bolnavului și reducerea diurezei (care favorizează acumularea medicamentului), se întrerupe temporar medicația orală în favoarea terapiei cu insulină.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR CRONICE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Complicațiile cronice ale diabetului zaharat sunt reprezentate de macroangiopatia, microangiopatia și neuropatia diabetică. În cadrul acestora se întâlnesc subentități cu aspecte terapeutice particulare, unele dintre ele fiind consecința asocierii angiopatiei cu neuropatia diabetică. Unora li se pot adăuga elemente infecțioase.

MACROANGIOPATIA DIABETICĂ

Macroangiopatia diabetică este o complicație cronică a diabetului zaharat care din punct de vedere morfologic nu se diferențiază decât cantitativ și nu calitativ de ateroscleroză. Macroangiopatia diabetică se instalează mai devreme cu 10 ani decât la nediabetici, progresează mai rapid și este extinsă. Ea afectează cu predilecție arterele cerebrale, coronariene și periferice.

Scanned with OKEN Scanner

O trăsătură particulară o are mediocalcoza, de tip Mönckeberg, ce se instalează la nivelul arterelor de calibru mijlociu. Dacă la nediabetici se constată calcificări ale tunicii medii, cu caracter parcelar, la diabetici calcificările sunt lineare.

Riscul instalării și agravării macroangiopatiei diabetice depinde de prezența hiperglicemiei, hiperinsulinemiei și a nefropatiei diabetice. Acestora li se adaugă hiperlipoproteinemiile, hipertensiunea arterială, excesul ponderal, fumatul și tulburările hemoreologice care, deși în parte sunt mai frecvent asociate diabetului zaharat, reprezintă de fapt factori favorizanți ai aterogenezei și la nediabetici.

Hiperglicemia intervine în aterogeneză prin lezarea endoteliară și prin creșterea glicozilării fibrinogenului și fibrinei plasmatice. Aceștia pătrunși prin filtrare în leziunile endoteliale nu mai pot fi degradați proteolitic, ceea ce le permite să participe la inițierea și/sau agravarea macroangiopatiei diabetice.

Unele studii indică în cazul hiperglicemiei și creșterea activității factorului Von Willebrand, ceea ce accentuează posibilitatea coagulării sanguine, proces recunoscut prin aterogenicitatea sa.

Menționăm că studiile populaționale privind influența hiperglicemiei asupra aterogenezei arată ca fiind foarte puternică legătura între hiperglicemie și arteriopatia periferică.

Hiperinsulinemia crește riscul apariției macroangiopatiei diabetice, favorizând sinteza de lipide la nivelul pereților arteriali, inducând instalarea dislipidemiilor și stimularea proliferării celulelor musculare netede parietale. Hiperinsulinemia se întâlnește la diabeticii obezi și la cei insulinodependenți bine controlați glicemic în perioadele de maximă acțiune a insulinei.

Nefropatia diabetică încă din fazele sale inițiale constituie un risc pentru aterogeneză, întrucât se constată că o dată cu creșterea microalbuminuriei, tensiunea arterială medie se ridică. Corelarea între funcția renală în diabetul de tip I și diverși factori aterogeni cu implicații asupra aterosclerozei este redată în tabelul nr. 43.

TABELUL 43

Implicațiile funcției renale în diabetul de tip I și a diverșilor factori aterogeni în ateroscleroză

Factori de risc	Funcția renală normală	Funcția renală alterată
Hipertensiunea arterială	0	+++
Hipercolesterolemia	0—+	+++
Hipertrigliceridemia	0—+	+++
Scăderea HDL-col	0—+	+++
Risc aterogen	+?	+++

Hiperlipoproteinemiile intervin în instalarea sau agravarea macroangiopatiei diabetice prin provocarea de leziuni endoteliale, aglutinarea trombocitară în zonele supuse stresului hemodinamic, endoteliocontracție, scăderea activității fibrinolitice.

Scanned with OKEN Scanner

Hipertensiunea arterială intervine în aterogeneză prin provocarea de leziuni endoteliale, creşterea permeabilităţii transparietale, stimularea agregării plachetare şi a proliferării celulelor musculare netede.

Excesul ponderal intervine în aterogeneză prin hiperinsulinismul secundar creşterii rezistenţei periferice la insulină şi prin modificarea spectrului lipidic.

Fumatul prin stimularea eliberării de catecolamine induce endotelio-contracţie, aglutinare trombocitară şi lezare endotelială.

Tulburările hemoreologice asociate diabetului zaharat intervin în aterogeneză prin creşterea agregării plachetare, a concentraţiei factorului Von Willebrand şi a fibrinogenului plasmatic.

TRATAMENTUL ETIOPATOGENIC AL MACROANGIOPATIEI DIABETICE

Controlul glicemic bun obţinut prin insulină sau tratament oral limitează creşterile glicemiei şi implicit consecinţele lor nefaste asupra pereţilor arteriali.

Hiperinsulinismul se combate prin reducerea ponderală în diabetul de tip II, prin ajustarea dozelor de insulină (în cazul supradozării) şi prin practicarea regulată a efortului fizic (creşte sensibilitatea receptorilor periferici la insulină).

Nefropatia diabetică şi hipertensiunea arterială necesită măsuri terapeutice specifice care sunt prezentate în continuare în capitole speciale.

Excesul ponderal se îndepărtează prin creşterea gradului de efort fizic şi limitarea aportului caloric.

Fumatul pentru a fi stopat necesită măsuri terapeutice complexe care uneori capătă caracter multidisciplinar, deşi în unele situaţii simpla perspectivă sau vizualizare a complicaţiilor macroangiopatiei diabetice poate determina în mod brusc renunţarea la fumat.

Hiperlipoproteinemiile asociate diabetului zaharat sunt de cele mai multe ori secundare controlului metabolic deficitar al bolnavului. Instituirea în doze adecvate a insulinei sau a tratamentului oral asociate dietei şi creşterii gradului de efort fizic normalizează în foarte multe cazuri spectrul lipidic. Se urmăreşte în permanenţă atingerea şi menţinerea unei greutăţi corporale ideale.

Menţionăm că insulinizarea corectă a bolnavului activează lipoproteinlipaza, ceea ce creşte clearence-ul VLDL., reducând astfel hipertriglicemidemia. Dacă rezultatul este nesatisfăcător, se recurge la bezafibril, gemfibrozil sau acid nicotinic.

Hipercolesterolemia se combate prin asigurarea unui control glicemic bun (scăderea glicemiei scade colesterolemia şi LDL-col, crescând totodată HDL), unei diete bogate în fibre alimentare, săracă în grăsimi saturate şi colesterol şi a medicaţiei hipocolesterolemiante (ex. colestiramină, colestipol etc.).

Hemoconcentraţia şi vâscozitatea sanguină ridicată pot fi combătute prin venesecţie asociată unei hidratări de înlocuire corespunzătoare. De asemenea, instituirea unei perfuzii cu hidroxietilamidon 10% poate avea efecte favorabile. Se poate încerca şi administrarea intraarterială de prostacicline deşi rezultatele sunt modeste dată fiind densitatea mai mică a receptorilor prostaciclinici la diabetici. O altă cale de ameliorare a vâscozităţii sanguine este scăderea fibrinogenemiei care este adesea

Scanned with OKEN Scanner

crescută în diabetul zaharat. Se recurge în acest scop la un agent fibrinolitic (ex. Ancrod) sau la Pentoxifilin care pe lângă capacitatea de a creşte flexibilitatea hematiilor, la trecerea prin capilare contribuie şi la diminuarea fibrinogenemiei (prin mecanisme necunoscute).

TRATAMENTUL ARTERIOPATIEI DIABETICE

Arteriopatia diabetică evoluează în patru stadii : I (simptomatologie absentă, lipsa sau diminuarea pulsaţiilor arterelor periferice determinată oscilometric sau oscilografic), II (claudicaţie intermitentă), III (dureri în repaus, calmate uneori prin atârnarea membrelor sub nivelul corpului), IV (se instalează necroza sau gangrena). Terapia arteriopatiei periferice în stadiul IV, este expusă în cadrul capitolului despre gangrena diabetică.

Celelalte trei stadii beneficiază de măsuri kinetoterapice, medicale sau chirurgicale.

Kinetoterapia joacă un rol esenţial în primele două stadii evolutive ale arteriopatiei diabetice. Afectarea membrelor inferioare beneficiază în primul rând de mersul pe jos. Distanţa parcursă până la apariţia claudicaţiei intermitente trebuie să fie cu puţin mai mică decât cea la care apare durerea. Bolnavul se opreşte timp de 1—2 minute după care îşi continuă mersul procedând la multiple opriri similare până se străbat câţiva kilometri pe zi. Pe măsură ce toleranţa la efort creşte, distanţele parcurse între opriri devin din ce în ce mai mari. În afara mersului pe jos se pot practica şi alte activităţi fizice : mişcări circulare ale membrelor inferioare, genuflexiuni; urcarea treptelor, practicarea unor sporturi uşoare (alergări, tenis, ciclism etc.).

Efectul benefic al efortului fizic asupra arteriopatiei periferice se datoreşte dezvoltării circulaţiei colaterale care compensează deficitul de irigaţie existent. În plus, practicarea consecventă a mişcării fizice diminuă glicemia, hiperinsulinemia, hiperlipemia şi valorile hipertensiunii arteriale, toţi factori de risc aterogeni.

Medicaţia arteriopatiei periferice cuprinde o gamă largă de produse farmaceutice, dintre care numai unele îşi dovedesc eficienţa, cel puţin în fazele timpurii ale bolii.

Medicaţia antiagregantă îşi justifică utilizarea dată fiind tendinţa la hiperagregare şi hiperaderare plachetară care se constată în diabetul zaharat. Se utilizează Aspirină 40 mg/zi asociată Dipiridamolului (225 mg/zi), Sulfinpirazona (200 mg × 4/zi) sau Ticlopidină (0,25—0,50 g/zi după mese). Studii multicentrice efectuate relativ recent par să infirme rolul protector al antiagregantelor în fazele avansate ale arteriopatiei diabetice.

Medicaţia vasodilatatoare deşi a fost şi încă mai este prescrisă în speranţa obţinerii unei dilataţii a axului arterial principal (în special în cazul injectării intraarteriale) şi a circulaţiei colaterale, este considerată a fi astăzi în parte ineficientă, iar după unii autori, chiar contraindicată. Explicaţia s-ar datora faptului că în cazul administrării sistemice se obţine o scădere a tensiunii arteriale şi indirect o creştere a rezistenţei vaselor colaterale la stimulul presional. De aceea, se recomandă creşterea presiunii sistemice care ar avea cele mai bune rezultate asupra dezvoltării circulaţiei colaterale.

Scanned with OKEN Scanner

Prescrierea medicației vasodilatatorii este susceptibilă chiar de a înrăutăți posibilitățile de irigație în teritoriile ischemiate, datorită instalării așa-numitului „sindrom de furt arterial" (vasodilatatoarele scad rezistența periferică predominant în arterele indemne, neafectate de procesul aterosclerotic, ceea ce dirijează fluxul sanguin înspre acestea, șuntând în parte zonele cu o circulație deficitară cărora le înrăutățește hipoxia existentă).

Chiar în cazul administrării intraarteriale, vasodilatatoarele au o eficiență redusă, întrucât componenta spastică vasculară este minoră, iar ateroscleroza parietală difuză este practic neinfluențată. Dintre vasodilatatorii, cele mai bune rezultate se obțin cu pentoxifilin, nu atât pentru calitățile sale vasodilatatorii, cât mai ales pentru capacitatea acestuia de a mări oxigenarea periferică prin creșterea elasticității membranelor eritrocitare și implicit a capacității acestora de a pătrunde mai ușor prin vasele capilare.

Medicația anticoagulantă este recomandată de unii autori datorită tulburărilor hemoreologice ce însoțesc macroangiopatia diabetică (creșterea fibrinogenemiei, a factorului Von Willebrand, hiperagregarea plachetară). Aceste tulburări favorizează coagularea sanguină, proces cu implicații proaterogene. Se utilizează trombostopul în doze de 2—6 mg/zi, în funcție de valoarea timpului Quik. În cazul în care bolnavul prezintă retinopatie diabetică proliferativă, medicația anticoagulantă se contraindică, întrucât crește riscul instalării unor hemoragii intraretiniene. De dată relativ recentă a fost introdus cu rezultate foarte bune Sulodexidul, un glicozaminglican cu acțiune antitrombotică atât pe sistemul arterial cât și venos. El normalizează totodată profilul lipidic alterat, activând lipoproteinlipaza. Tratamentul se începe prin administrarea zilnică timp de 2—3 săptămâni a unei injecții cu Sulodexide, după care se continuă cu 2 capsule zilnic alte 30—40 zile. Acest ciclu terapeutic trebuie repetat cel puțin de 2 ori pe an.

Tromboliza intraarterială folosind un cateter prin care se eliberează cantități mici de streptokinază (ex. 40 000 u.) sau urokinază a fost recomandată în cazul existenței unui proces trombotic (evident angiografic) suprapus peste leziunile ateromotoase deja existente, chiar dacă ocluzia este doar parțială.

Laserul reprezintă o metodă relativ recentă introdusă în arsenalul terapeutic al arteriopatiei periferice. Se utilizează sistemul LASSIS cu tuburi de heliu-neon ce emit raze roșii cu lungime de undă de 632,8 nm și cu diode cu semiconductori (Galium-aluminium-arsen) ce emit raze infraroșii cu lungime de undă de 904 nm. Se pot emite izolat raze roșii sau roșii și infraroșii. Ședințe zilnice repetate pe parcursul a 10—14 zile ameliorează considerabil circulația în zonele supuse ischemiei periferice.

Tratamentul chirurgical constă în simpatectomie lombară, angioplastie și „by-pass"-uri. El se indică în situațiile prezentate în tabelul 44.

Simpatectomia lombară dă rezultate nule sau mediocre, întrucât constituirea arteriopatiei periferice se face după o perioadă mai îndelungată de evoluție a diabetului, timp în care se asociază, de regulă, și o simpatectomie metabolică în cadrul neuropatiei diabetice vegetative. Totodată existența proceselor de ateroscleroză difuze calcificate împiedică realizarea vasodilatației.

TABELUL 44

Indicațiile tratamentului chirurgical în arteriopatia diabetică

Dureri nocturne
Dureri în repaus
Ulcerații ale picioarelor, rebele la tratamentul medical
Infecții rebele la tratamentul medical
Gangrenă incipientă
Claudicație intermitentă invalidantă (la distanțe mici)

Angioplastia percutanată transluminală este considerată a avea rezultate comparabile cu chirurgia vasculară. Ea se folosește de preferință înaintea aplicării tehnicilor de *by-pass*. Numai în caz de insucces terapeutic se recurge la acestea din urmă.

Tehnicile de by-pass a segmentelor arteriale obstruate se realizează ca și în cazul angioplastiei transluminale numai după stabilirea nivelurilor la care s-a produs ocluzia. Acest lucru se realizează prin intermediul angiografiei. Ea permite totodată aprecierea șanselor de reușită a operației, ținând cont de necesitatea inexistenței unui obstacol arterial în amonte și de prezența unui pat vascular aparent integru sub nivelul ocluziei (acest lucru este destul de rar dat fiind frecvența ridicată a mediocalcinozei diabetice la nivelul arterelor tibiale și poplitee). Succesul operator depinde și de starea arterei la nivelul căreia se realizează anastomoza și de calitatea bună a grefonului venos.

Menționăm că angiografia nu este lipsită de riscuri. Într-un număr de 5—6% de cazuri se pot întâlni tromboze secundare injectării substanței de contrast, hematoame și sângerări la locul injectării, embolii periferice. O complicație majoră o reprezintă instalarea insuficienței renale. Ea se constituie cu atât mai frecvent, cu cât gradul de afectare renală anterioară era mai severă. Mecanismele implicate în alterarea funcției renale sunt multiple : deshidratarea, precipitarea proteică în tubii renali, modificări în hemodinamica renală, toxicitatea tubulară directă, formarea în exces de acid uric și oxalați cu rol obstructiv tubular secundar. Se pare că riscul instalării insuficienței renale este proporțional cu cantitatea substanței de contrast administrate. Pentru a preîntâmpina apariția insuficienței renale este necesară o bună hidratare prealabilă injectării substanței de contrast, corecția hiperuricemiei, folosirea unor doze minime de substanțe de contrast, evitarea unor proceduri exploratorii multiple cu substanțe de contrast la intervale scurte de timp.

Marea majoritate a cazurilor de insuficiență renală acută postangiografie sunt reversibile, fiind necesară rareori recurgerea la dializă. În ultimul timp se pot folosi substanțe de contrast cu osmolaritate scăzută, care creează mult mai rar disfuncție renală și reacții alergice. Prețul lor este însă de 15—25 ori mai ridicat. Ele sunt recomandate îndeosebi la cei cu istoric alergic la substanțele de contrast sau afectare renală.

„By-pass"-ul chirurgical se realizează pentru trei mari situații clinice : ocluzia aortoiliacă, ocluzia femuroproplitee și ocluzia infrapoplitee.

Ocluzia aortoiliacă este rar întâlnită la diabetici (sub 10% din bolnavi). În cazul în care ea este prezentă se asociază adesea cu arterio-

Scanned with OKEN Scanner

patia femuropoplitee sau infrapoplitee. Se recurge la șunt aortofemural (cele mai bune rezultate), endarterectomie și angioplastie percutantă transluminală.

Ocluzia femuropoplitee beneficiază de „by-pass" cu autografă venoasă (cele mai bune rezultate), cu grefă sintetică din politetrafluoroetilen sau de angioplastia percutanată transluminală (ultima recomandată în ocluzia izolată a axului femural pe o distanță de 10 cm). Dificultățile și rezultatele postoperatorii depind de posibilitățile de șuntare.

Ocluzia infrapoplitee poate fi rezolvată cu rezultate excelente folosind „by-pass"-ul safenic „in situ" (mai ales pentru cazurile cu ocluzie în treimea inferioară a piciorului). Recurgerea la grefe artificiale are în timp rezultate mai modeste.

TRATAMENTUL BOLII ISCHEMICE CORONARIENE

Principalele manifestări ale bolii ischemice coronariene sunt insuficiența cardiacă, angina pectorală și infarctul de miocard.

Insuficiența cardiacă se instalează datorită reducerii fluxului sanguin prin arterele coronare îngustate de procesul aterosclerotic, modificărilor metabolice din diabetul zaharat (duc la crearea unei disfuncții miocardice reversibile) și a unei fibrozări difuze a mușchiului cardiac care reduce complianta ventriculară alterând atât umplerea cât și golirea cavităților inimii.

Ținând cont de aceste premize fiziopatologice, din punct de vedere terapeutic este necesară în primul rând optimizarea controlului glicemic. În acest fel se elimină componenta metabolică a disfuncției ventriculare, iar pe de altă parte se reduce gradientul osmotic secundar hiperglicemiei, care poate contribui la precipitarea edemului pulmonar.

Detecția și terapia hipertensiunii arteriale previne alterarea suplimentară a funcției de contracție a cordului. Menționăm că în cazul medicației antihipertensive trebuie recurs doar la Furosemid întrucât tiazidele alterează controlul glicemic și agravează hiperlipemia. Utilizarea Furosemidului se face însă în condițiile unei evaluări periodice a kaliemiei, pentru a interveni la timp în cazul scăderii acesteia (diminuă secreția insulinică și favorizează apariția aritmiilor cardiace). Pe de altă parte, recurgerea la Triamteren și Amilorid, diuretice ce împiedică pierderea urinară a potasiului, alterează controlul glicemic la bolnavii dezechilibrați metabolic.

Întrucât folosirea diureticelor activează sistemul renină-angiotensină, recurgerea la inhibitorii enzimelor de conversie a angiotensinei, completează eficiența tratamentului antihipertensiv și indirect al insuficienței cardiace.

Infarctul de miocard la diabetici se întâlnește de două ori mai frecvent decât la restul populației. Terapia sa implică mai multe aspecte particulare. În primul rând este necesară menținerea unui control glicemic bun, acolo unde este necesar recurgându-se la perfuzia de insulină (vezi tab. 45).

Hipopotasemia (secundară transferului intracelular concomitent cu glucoza, diureticelor de ansă) trebuie evitată întrucât predispune la instalarea aritmiilor. Potasemia trebuie menținută la valori de 4—4,5 mmol/l.

Schemă algoritmică de perfuzie insulinică în funcție de monitorizarea glicemică

a) Perfuzia insulinică	ritmul perfuziei (u/h)
glicemie (mmol/l)	
< 4	0
4 — 8	1
8—12	2
> 12	4
b) Sistemul de monitorizare	
timpul (ore)	monitorizarea glicemică
0— 4	la fiecare oră
4—24	la 4 ore
> 24	înainte de mese

În cazul în care nu este evidentă, se recomandă decelarea și tratarea corespunzătoare a insuficienței cardiace. Pentru stabilirea terapiei optime se poate recurge la monitorizarea prin cateter Swan-Ganz, întrucât reflexele cardiovasculare pot fi alterate de neuropatia vegetativă diabetică. De asemenea, în scopul diminuării posibilității reinfarctizării miocardului trebuie îndepărtați factorii de risc favorizanți și prin selecția atentă a bolnavilor să se discerne asupra administrării de beta-blocante cardioselective și asupra oportunității intervențiilor chirurgicale de revasculizare miocardică prin by-pass coronarian și asupra terapiei cu trombolitice. Ultima variantă terapeutică este contraindicată în retinopatia proliferativă datorită riscului instalării hemoragiilor retiniene.

Angina pectorală ca simptomatologie clinică poate fi uneori mascată datorită existenței neuropatiei diabetice vegetative, singurele sale manifestări fiind reflectate de o dispnee tranzitorie de-a lungul ischemiei reversibile. Existența sa este confirmată de electrocardiografia la efort, ventriculografia cu radionuclizi la efort etc.

Tratamentul medicamentos al anginei se bazează pe utilizarea de nitrați, antagoniști ai calciului și beta-blocanți. Selecția lor se face ținând cont de anumite trăsături ale diabetului zaharat.

Astfel, *nitrații* pot produce hipotensiune ortostatică la bolnavii cu reflexele baroreceptoare de postură alterate prin neuropatie vegetativă. Efectul advers poate fi diminuat sfătuind pacienții de a scoate afară restul de tabletă de nitroglicerină sublinguală îndată ce durerea se îndepărtează.

Prescrierea *beta-blocantelor* neselective are anumite inconveniente. Prin blocarea receptorilor β 2 ele diminuă insulinosecreția și cea de glucogon, inhibă gluconeogeneza și glicoliza hepatică, cresc utilizarea periferică a glucozei (în special în mușchi). Consecințele acestor efecte sunt diferite în funcție de tipul de diabet și medicația antidiabetică folosită. În diabetul de maturitate, cu rezerve insulare prezente, se constată o creștere a glicemiei cu 15—30 mg% datorită predominanței di-

minuării insulinosecreției. În diabetul insulinodependent, scăderea până la aproape de dispariție a celulelor beta-pancreatice, face ca administrarea beta-blocantelor neselective să nu mai poată influența insulinosecreția, în schimb să favorizeze diminuarea producției hepatice de glucoză și creșterea utilizării sale periferice. În acest fel crește riscul agravării și prelungirii unei hipoglicemii. La aceasta se mai adaugă și faptul că semnele clinice precursoare hipoglicemiilor care depind în principal de descărcarea catecolaminelor sunt mascate la tratamentul cu beta-blocante (ex. senzația subiectivă de palpitație). În schimb se constată creșterea transpirației la nivelul palmelor (prin menținerea tonusului α-adrenergic) care poate fi un indicator valoros al hipoglicemiei survenite la diabeticii insulinodependenți tratați cu beta-blocante. Menționăm că și în diabetul insulinoindependent, instalarea unei hipoglicemii prin sulfonilureice, poate fi prelungită în cazul asocierii beta-blocantelor, prin creșterea utilizării periferice a glucozei, scăderea producției hepatice de glucoză și micșorarea ripostei glucagonice.

Din aceste considerente, în cazul anginei pectorale la diabetici se pot prescrie doar beta-blocantele cardioselective (Antenolol, Metoprolol, Acebutalol, Bisopolol), eliminându-se astfel efectele adverse extracardiace. Acest lucru nu exclude însă în anumite cazuri exacerbarea insuficienței cardiace, motiv pentru care se impune o atentă selecție a bolnavilor.

Antagoniștii canalelor de calciu atunci când sunt folosiți în doze mari cresc ușor glicemia datorită scăderii insulinosecreției. Acest impediment poate fi corectat prin micșorarea cantității prescrise sau prin ajustarea medicației antidiabetice, dietei, efortului fizic. Ei se dovedesc extrem de utili în tratamentul profilactic și curativ al crizelor de angină pectorală, mai ales când se asociază și hipertensiunea arterială.

Date fiind anumite diferențe între antagoniști ai canalelor de calciu asupra inimii, alegerea lor în terapia anginei pectorale trebuie bine selectată. Cea mai preferată este Nifedipina, întrucât scade cel mai puțin forța de contracție a cordului. Verapamilul se găsește la extremitatea opusă, putând accentua o insuficiență cardiacă latentă, însă e de preferat, dacă angina pectorală survine pe fondul unei boli coronariene asociată cu frecvente aritmii. Diltiazemul deprimă mai puțin ca Verapamilul contractilitatea miocardului, dovedindu-se însă util în profilaxia anginei pectorale.

Tratamentul chirurgical al anginei pectorale se aplică când terapia medicamentoasă se dovedește ineficientă. În funcție de rezultatele oferite de angiografia coronariană se decide asupra tehnicii de revascularizare. Se recurge la „by-pass" coronarian sau angioplastie. În ultimul caz, restenozarea este frecventă, necesitând reintervenția angioplastică sau recurgerea la „by-pass" coronarian. Prin tehnicile chirurgicale mult îmbunătățite în prezent și îngrijirea postoperatorie adecvată, nu se constată o morbiditate sau mortalitate mai mare la diabetici decât la persoanele nediabetice.

Scanned with OKEN Scanner

Această manifestare a macroangiopatiei diabetice este întâlnită de cel puțin două ori mai frecvent comparativ cu populația nediabetică. Modalitățile clinice sub care ea poate fi întâlnită sunt reprezentate de accidentele ischemice sau hemoragice, sau involuția cerebrală progresivă. Accidentele vasculare cerebrale pot să evolueze de la parestezii sau paralizii temporale până la coma neurologică profundă, ireversibilă.

Hemoragia cerebrală este una dintre cele mai grave complicații ale macroangiopatiei diabetice. Ea se întâlnește mult mai rar ca accidentele ischemice. Evoluția sa este dramatică, bolnavul intrând în comă neurologică care cel mai adesea se finalizează prin exitus. În cazul recuperărilor rămân mari sechele neurologice.

În contextul existenței diabetului zaharat, în paralel cu măsurile terapeutice neurologice, se caută să se mențină controlul metabolic fără însă a tinde la optimizarea glicemiei. Unii autori recomandă ca aceasta să fie în jur de aproximativ 200 mg%, întrucât prin forța osmolară pe care o exercită să contribuie la diminuarea edemului cerebral. Controlul glicemic se realizează prin administrarea subcutanată de insulină cu acțiune rapidă repartizată în patru prize. Când glicemiile sunt peste 300 mg% se poate recurge și la administrarea i.v. a insulinei cu acțiune rapidă. Corectarea tulburărilor hidroelectrolitice se face prin administrarea în medie a 2 500 ml pe zi de ser fiziologic (în care se adaugă 1—1,5 g de Kcal la 250 ml ser fiziologic) și soluție glucozată 10% sau 20% (tamponată cu 1 unitate de insulină la 2 g de glucoză). Acidocetoză metabolică (instalată prin starea de stress biologic la care este supus organismul) se combate în cazul când glicemiile sunt mai mari de 250—300 mg% prin folosirea alternativă de ser fiziologic cu soluții alcaline (A1, A2, A3 sau THAM), iar când valorile glicemice sunt sub 300 mg%, prin administrarea de ser fiziologic 500 ml alternând cu 500 ml glucoză 20% corectată cu 1 u. de insulină la 2 g de glucoză. În cazul în care coma neurologică se estimează a fi prelungită, pentru a nu crea deficiențe nutriționale, se apelează în cazul disponibilității la soluții perfuzabile de aminoacizi și lipide, administrându-se concomitent vitamine pe cale parenterală. În lipsa soluțiilor amintite, se recurge la alimentația pe sondă nasogastrică. Pe lângă măsurile amintite bolnavului îi trebuie asigurate încă din primul moment posibilități adecvate de ventilație pulmonară (capul și trunchiul sunt mai ridicate ca restul corpului, se aspiră secrețiile traheobronșice, se administrează oxigen pe sonda nazală la un debit de 6 l/min etc.), trebuie combătută hipertensiunea arterială (fără a se reduce valorile tensionale la vechii și marii hipertensivi sub 160—180 mm Hg, întrucât se compromite autoreglarea circulației cerebrale și filtrarea glomerulară adecvată), redresate diatezele hemoragice și stimulat metabolismul cerebral (cu Piracetam, vitamina B_6, Piritinol).

Infarctul cerebral are în general un prognostic mai bun ca hemoragiile cerebrale, evoluția sa depinzând de dimensiunea ariei afectate și rolul acesteia în coordonarea anumitor funcții vitale. Măsurile terapeutice trebuie adaptate condițiilor specifice impuse de asocierea diabetului zaharat. Nutriția și echilibrarea hidroelectrolitică se face pe cale parenterală. Se recurge la soluții de glucoză 20% (corectate cu 1 unitate de insulină la 2 g de glucoză), alternând cu ser fiziologic, în care se adaugă, în funcție de valoarea kaliemiei, 1—2 g Kcal la 250 ml ser fiziologic. În caz de acidoză se pot adăuga și soluții alcaline. Glicemiile se mențin

în jur de 200 mg% pentru a contribui, alături de alte măsuri depletizante (ex. soluțiile de manitol, sulfatul de magneziu etc.) la reducerea edemului cerebral. Controlul glicemic se realizează prin insulinoterapie cu acțiune rapidă repartizată în 4 prize și injectată subcutanat. Concomitent cu măsurile de echilibrare metabolică se instituie o terapie intensivă a stării comatoase și se reduce hipertensiunea arterială.

Accidentele ischemice cerebrale tranzitorii sunt cele mai frecvente manifestări ale macroangiopatiei diabetice cu determinări cerebrale. Tratamentul lor se face ținând seama de forma clinică, gravitatea leziunilor, existența în antecedente a altor accidente vasculare cerebrale și gradul de echilibru metabolic al diabetului. Dacă bolnavul este capabil să se alimenteze, nutriția se face pe cale orală. În caz contrar, se recurge la hrănirea parenterală. Controlul glicemic se obține cu insulină cu acțiune rapidă repartizată în patru prize și administrată subcutanat. Dacă accidentul ischemic cerebral tranzitor durează mai mult de câteva ore până la 24 de ore, este necesară menținerea unor glicemii în jur de 200 mg% pentru a contribui la depleția edemului cerebral. Concomitent se reduce hipertensiunea arterială, se instituie tratamentul anticoagulant (în absența retinopatiei proliferative, a valorilor tensionale sistolice peste 180 mm Hg sau a celei diastolice de peste 110 mm Hg) sau antiagregant (Aspirină, Dipiridamol) terapia vasodilatatorie (eficiența ei este controversată) și stimulatorie a metabolismului cerebral (Piracetam, vitamina B_6, Piritinol, vitamina E forte).

Involuția cerebrală progresivă beneficiază ca tratament de echilibrarea metabolică a diabetului de tratament antidiabetic oral sau insulină, administrarea de vasodilatatorii cerebrale (ex. Sermion) și energotrofice cerebrale (Piracetan, Piritinol, vitamina E forte, vitamina B_6). Un rol important îl are terapia ocupațională și îndeosebi cea care solicită din punct de vedere nervos bolnavul (efortul intelectual are efecte vasodilatatorii cerebrale). Efortului fizic îi revine de asemenea o pondere însemnată în echilibrarea metabolică a diabeticului și în încetinirea evoluției galopante a fenomenelor de ateroscleroză cerebrală.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII ARTERIALE

Hipertensiunea arterială afectează peste 30% din diabetici, fiind de 2 ori mai mult întâlnită decât în restul populației. Date fiind consecințele nefaste asupra organismului (accentuează ateroscleroza, precipită instalarea insuficienței cardiace, accidentele coronariene și cerebrale, agravează evoluția nefropatiei diabetice), tratamentul său adecvat reprezintă una dintre modalitățile concrete prin care se crește longevitatea activă a diabeticilor. Se urmărește reducerea tensiunii arteriale la 140/90 mm Hg sau chiar mai puțin. Atingerea nivelurilor propuse este mai puțin strictă la persoanele vârstnice la care speranța de viață este limitată. În schimb, la diabeticii cu nefropatie diabetică incipientă sau patentă se tinde a apropia tensiunea arterială cât mai mult de valorile menționate pentru a încetini evoluția acestei complicații cronice.

Tratamentul hipertensiunii arteriale la diabetici implică îndepărtarea excesului ponderal, modificarea conținutului dietei în principii nutritive, practicarea consecventă a efortului fizic, combaterea factorilor de risc ai HTA și medicația antihipertensivă.

Scanned with OKEN Scanner

Îndepărtarea excesului ponderal se realizează prin dietă hipocalorică și creșterea gradului de efort fizic.

Modificarea proporției principiilor nutritive din dietă poate avea în formele ușoare sau medii ale HTA aceleași rezultate favorabile ca și medicația antihipertensivă. Se preconizează creșterea conținutului în fibre alimentare, reducerea grăsimilor și aportului de sare (sub 3 g pe zi). La pacienții cu nefropatie diabetică se reduce cantitatea de proteine admisă zilnic pentru a încetini alterarea funcției renale și indirect pentru a limita creșterile tensionale.

Efortul fizic practicat în mod consecvent are reale efecte antihipertensive. Prin contrast, activitățile fizice instituite brusc de către persoane neantrenate are rezultate contrare, ducând la creșterea nivelurilor tensionale. Din aceste considerente, numai eforturile fizice repetate și progresive au rezultate favorabile asupra hipertensiunii arteriale. Acestea se instalează după 4—6 luni de antrenament. Întreruperea programului de activitate fizică consecventă readuce valorile tensionale la nivelurile inițiale în decurs de câteva săptămâni sau luni. Diabeticii hipertensivi trebuie sfătuiți să evite exercițiile izometrice sau statice, întrucât acestea cresc atât tensiunea arterială sistolică cât și pe cea diastolică.

Pacienții cu valori moderate sau crescute ale tensiunii arteriale trebuie să primească medicație antihipertensivă. Aceasta produce însă efecte secundare care limitează capacitatea de efort fizic. De aceea sunt preferate medicamentele ce reduc rezistența periferică fără a deteriora funcția miocardică. Indiferent de medicamentul folosit nu există o contraindicație absolută de utilizare a acestuia în timpul exercițiilor fizice.

Combaterea factorilor de risc hipertensivi este uneori dificil de realizat în practică. Se urmărește îndeosebi evitarea stresului, fumatului, excesului de alcool și reducerea concentrației sanguine a lipidelor.

Medicația antihipertensivă deși cunoaște o gamă largă de produse farmaceutice nu dispune de un hipotensor ideal pentru diabetici. Cele mai întrebuințate medicamente antihipertensive de primă linie la această categorie de bolnavi sunt reprezentate de diuretice, beta-blocante cardiovasculare, blocanți ai canalelor de calciu, inhibitori ai enzimelor de conversie ai angiotensinei.

Diureticele sunt hipotensoare suficiente în condițiile în care cantitatea totală de sodiu din organism este crescută ca și volumul de lichid extracelular. Folosirea diureticelor ce antrenează o kaliurie importantă în doze mari, determină depleție potasică. Acest fapt are drept consecință alterarea toleranței la glucoză ca urmare a scăderii secreției insulinei endogene, dependentă în parte de existența unor concentrații adecvate de potasiu. Depleția de potasiu este mai severă în cazul folosirii Clortalidonei (motiv pentru care trebuie evitată), tiazidelor, mai puțin evidentă în cazul administrării Furosemidului și aparent neînsemnată pentru Indapamide. Tiazidele sunt eficiente doar până la niveluri ale creatininemiei de 2 mg%, spre deosebire de Furosemid care este util și peste aceste valori.

Folosirea diureticelor antialdosteronice, ce împiedică pierderile urinare de potasiu, deși au efecte diuretice minore, dau rezultate ca anti-

hipertensive prin diminuarea reactivității vasculare la factorii presori. Ele nu pot fi folosite dacă creatininemia depășește 1,5 mg% sau la diabeticii vârstnici (au secreția de aldosteron scăzută). Această categorie de diuretice pot fi folosite în combinație cu cele care pierd potasiul, potențându-le acțiunea și diminuând dozele cât și efectele secundare.

Diureticele energice pot precipita coma diabetică hiperosmolară și accentua hipotensiunea ortostatică (asociată frecvent diabeticilor cu neuropatie vegetativă). Tiazidele pot agrava hiperlipemia dar numai în doze mari. Reacțiile adverse ale diureticelor kaliuretice (depleție potasică, hiperglicemie, hiperlipemia) sunt reduse când medicamentele se prescriu în doze mici. Menționăm că tiazidele se fac responsabile și de accentuarea tulburărilor de erecție, motiv pentru care trebuie evitate în cazul apariției primelor semne de impotență.

Tiazidele se folosesc în doze mici asociate unui aport suplimentar de potasiu sau inhibitorilor enzimelor de conversie ai angiotensinei (contracarează efectele eliberării de renină-angiotensină, secundară diminuării volumului de lichid extracelular; inhibarea sistemului renină-angiotensină, favorizează retenția de kaliu). Dacă tiazidele se dovedesc ineficiente, se preferă combinația cu un alt hipotensor în locul creșterii dozelor.

Indopamidul este un diuretic extrem de util în tratamentul de lungă durată al HTA. În afara acțiunii diuretice, el exercită influențe extrarenale cu rol hipotensor: reduce contractibilitatea fibrelor musculare netede ca urmare a modificării schimburilor ionice transmembranare (îndeosebi calcice) și stimulează sinteza prostaglandinei PE_2, cu efect vasodilatator și hipotensor. Nu modifică metabolismul glucidic și lipidic și are avantajul că se poate administra într-o singură priză (sub forma produsului Fludex ce conține 2,5 mg/tabletă.

Furosemidul se dovedește util mai ales în cazurile în care hipertensiunea este asociată alterării funcției renale și existenței edemelor.

• *Beta-blocantele cardioselective* (Atenolol, Metoprolol, Acebutolol) au acțiune hipotensoare prin reducerea debitului cardiac și prin supresia sistemului renină-angiotensivă. Acest ultim mecanism are importanță mai mică la diabetici întrucât eliberarea de renină este în general deja redusă la această categorie de bolnavi. Cu cât nivelul reninemiei este mai mare, cu atât efectul antihipertensiv este mai pronunțat. Folosirea beta-blocantelor cardioselective în doze mari are dezavantajul anulării unora din semnele ce alertează asupra instalării hipoglicemiilor (tahicardie, palpitații, anxietate), crește lipemia și poate agrava insuficiența cardiacă. La doze mici, reacțiile adverse menționate devin minore. Subliniem că în diabetul zaharat, folosirea de beta-blocante neselective implică o serie de riscuri (limitează manifestările de alertă premergătoare hipoglicemiilor, prelungește durata acestora, crește lipemia, glicemia, agravează impotența, insuficiența cardiacă, blocurile cardiace de gradul II, insuficiența vasculară periferică, astmul bronșic, bronșita cronică și accentuează creșterile tensionale în timpul hipoglicemiilor) motiv pentru care această categorie de medicamente nu este recomandată.

• *Blocanții canalelor de calciu* au acțiune hipotensivă prin inhibiția influxului de calciu în celulele musculare netede, ceea ce duce la vasodilatație periferică. În doze uzuale aceste medicamente nu alterează controlul glicemic, ci doar în doze mari (scad insulinosecreția). Ele au

un efect inotropic negativ, motiv pentru care în doze crescute pot accentua gradul de insuficiență cardiacă existent. De asemenea, agravează hipotensiunea ortostatică la bolnavii cu neuropatie vegetativă.

Prezența edemelor maleolare pare a fi datorată nu atât manifestării insuficienței cardiace drepte latente cât mai ales deschiderii de către blocanții anticalcici a sfincterelor precapilare. Datorită acțiunii lor cardiace complexe aceste medicamente se pot asocia hipertensivilor care prezintă concomitent angină pectorală (Nifedipina și Diltiazemul) sau tahicardie supraventriculară (Verapamil). Acțiunea lor vasodilatatorie periferică poate fi utilă în arteriopatia diabetică. Blocanții canalelor de calciu se pot asocia, în scopul potențării acțiunii antihipertensive, cu diuretice sau beta-blocanți cardioselectivi. Se evită combinația dintre Verapamil și Digoxin sau beta-blocante, întrucât poate provoca bloc atrioventricular și asistolie.

• *Inhibitorii enzimelor de conversie ai angiotensinei* (IEC) sunt utili în HTA cu hiperreninemie, deși axul renină-angiotensină-aldosteron în general nu este crescut în diabetul zaharat. Ei nu au reacții metabolice adverse și pot fi benefici în cazul nefropatiei diabetice, întrucât reduc albuminuria și implicit evoluția insuficienței renale.

Efectul antiproteinuric pare a fi datorat relaxării arteriolelor eferente care sunt foarte sensibile vasoconstricției induse, de angiotensina II, reducând astfel hipertensiunea intraglomerulară și implicit filtrarea de albumine. Această categorie de medicamente se indică și în insuficiența cardiacă asociată HTA, în combinație cu doze mici de diuretice. IEC pot ocazional precipita insuficiența renală acută îndeosebi la persoanele vârstnice ce iau antiinflamatorii nesteroidice și la bolnavii cu stenoză a arterelor renale. Datorită tendinței lor de a reține potasiul IEC nu se asociază diureticelor antialdosteronice sau aportului suplimentar de kaliu. Dozele IEC trebuiesc reduse în caz de insuficiență renală, întrucât, ei se elimină prin rinichi, existând riscul supradozării.

Cei mai întrebuințați IEC sunt Captoprilul, Enalaprilul și Lisinoprilul. Doza inițială se dă în cantități mici (ex. 6,25 mg Captopril) seara la culcare, pentru a minimaliza hipotensiunea ortostatică, mai ales dacă bolnavii sunt supuși unui tratament intensiv cu diuretice.

• *Alfa-blocanții* sunt antihipertensive de linia a doua. Ele nu interferă cu metabolismul glucidic, dar dau adesea hipotensiune ortostatică, mai ales la bolnavii cu neuropatie vegetativă. Întrucât utilizarea lor se asociază cu un grad moderat de retenție hidrosalină se recomandă folosirea concomitentă cu diuretice. Cel mai reprezentativ produs din această categorie de medicamente este Prazosinul.

• *Hidralazina sau dihidralazina* sunt substanțe vasodilatatorii care produc creșterea tonusului simpatic și a debitului cardiac, motiv pentru care sunt greu tolerate în caz de insuficiență coronariană latentă sau patentă. Din aceste considerente se administrează concomitent cu beta-blocante sau diuretice.

• *Antihipertensivele cu acțiune centrală* sunt ca și Hidralazina, antihipertensive din linia a doua. Ele sunt reprezentate de alfa-metildopa și clonidină. Administrate singure, produc rapid retenție sodată și cu expansiune volemică, motiv pentru care se prescriu asociate diureticelor. Acestea din urmă potențează efectul antihipertensiv dar agravează hipo-

tensiunea ortostatică. Prezența celorlalte reacții adverse ca somnolența, impotența și uscăciunea gurii (crează confuzii cu stările hiperglicemice), limitează considerabil utilizarea acestor medicamente.

Strategia terapeutică a hipertensiunii arteriale la diabetici, urmărește o gamă largă de aspecte. După ce s-a pus diagnosticul creșterii presiunii sanguine, se încearcă într-o primă etapă normalizarea acesteia, recurgând la reducerea excesului ponderal, a consumului de alcool, oprirea fumatului, schimbarea proporției principiilor alimentare din dietă, controlul lipemiei și optimizarea controlului glicemic. Dacă rezultatele terapeutice nu sunt satisfăcătoare după 2—3 luni, se trece la adăugarea unui antihipertensiv din categoria diureticelor, antagoniștilor calcici, beta-blocantelor cardioselective sau inhibitorilor enzimelor de conversie ai angiotensinei. Selecția se face ținând cont de prezența altor stări patologice coexistente hipertensiunii (ex. diureticele în insuficiența cardiacă, furosemidul în insuficiența renală; beta-blocantele cardioselective în angina pectorală și infarctul de miocard prezent în antecedente; inhibitorii enzimelor de conversie ai angiotensinei în insuficiența cardiacă, nefropatia diabetică incipientă; blocanții canalelor de calciu în angina pectorală, aritmii, microalbuminurii). Menționăm că beta-blocantele și inhibitorii enzimelor de conversie au o mai mare eficiență la persoanele tinere spre deosebire de diuretice și antagoniștii calcici ce sunt mai utile la diabeticii vârstnici. Dacă monoterapia inițială este ineficace, după 2—3 luni se schimbă medicamentul folosit cu un alt produs din categoria celor deja menționate.

Dacă și în aceste condiții nu se obțin rezultate satisfăcătoare, se fac combinații între antihipertensivele din linia întâi (ex. diuretic+IEC; diuretic+beta-blocant cardioselectiv; diuretic+nifedipin; beta-blocant cardioselectiv+nifedipin). În unele scheme terapeutice se pledează și în favoarea asocierii dintre un diuretic și un antihipertensiv din linia a doua (ex. diuretic+clonidină sau diuretic+alfa 1-blocant). Dacă controlul HTA nu se obține după 2—3 luni, se adaugă un al treilea hipotensor (ex. diuretic+nifedipină+antihipertensiv cu acțiune centrală).

În practica clinică la diabetici există anumite situații particulare care necesită o anumită conduită terapeutică. Dintre acestea menționăm: HTA cu hipotensiune ortostatică (prin neuropatie vegetativă) ce beneficiază parțial de doze mici de hidralazină înainte de culcare; HTA+microalbuminurie (se urmărește scăderea tensiunii diastolice la 80—85 mm Hg folosind IEC și/sau anticalcice); HTA sistolică izolată (se începe cu o doză mică de diuretic la care se asociază dacă este necesar IEC sau anticalcice); puseurile hipertensive beneficiază de nifedipină (sublingual), nitroglicerină iar în cazurile severe, de nitroprusiat de sodiu.

MICROANGIOPATIA DIABETICĂ

Microangiopatia diabetică este o complicație cronică a diabetului zaharat care se caracterizează prin afectarea circulației arteriolare, capilare și venulare, având repercusiuni de gravitate variabilă asupra sectorului tisular. Ea se poate instala atât în forma insulinodependentă cât și în forma insulinoindependentă a diabetului zaharat, deși în diabetul de maturitate, dată fiind vârsta mai înaintată de debut a bolii, pacienții pot

exita înainte ca manifestările microangiopatice să atingă un grad evolutiv prea avansat.

Nu același lucru se întâlnește în diabetul insulinodependent, când mortalitatea este cauzată într-o proporție considerabilă prin complicații microangiopatice, astfel încât doar 40% din bolnavi supraviețuiesc mai mult de 40 de ani (jumătate din ei nu prezintă complicații microangiopatice semnificative). Principalele manifestări ale microangiopatiei sunt retinopatia și nefropatia diabetică. Ea are de asemenea, o pondere importantă în constituirea neuropatiei diabetice.

Instalarea tulburărilor microangiopatice este consecința hiperglicemiei cronice (se pare că durata hiperglicemiei este mai importantă ca intensitatea ei) căreia i se adaugă și alți factori de risc : vârsta (dacă boala apare înainte de pubertate probabilitatea apariției nefropatiei este foarte mare ; diabeticii insulinoindependenți sunt în general în vârstă când apare boala și nu supraviețuiesc suficient pentru a li se instala complicații microvasculare severe) ; sexul (la bărbați se întâlnesc mai frecvent nefropatia și retinopatia diabetică) ; factorii genetici (sunt legați îndeosebi de predispoziția pentru HTA, care crește susceptibilitatea apariției nefropatiei diabetice) ; hipertensiunea arterială ; gradul de control glicemic (microangiopatia apare cu o frecvență redusă când glicemia la două ore după testul de toleranță la glucoză este mai mică de 11 mmol/l ; corecția rapidă a stărilor hiperglicemice prelungite duce la alterarea tranzitorie a retinopatiei diabetice).

Mecanismele prin care apar tulburările microcirculatorii sunt legate de perturbările metabolice asociate diabetului zaharat. Astfel se constată creșterea glicoproteinelor și mucopolizaharidelor ce îngroașă membrana bazală a vaselor mici și le diminuă calibrul. Concomitent crește hemoglobina glicozilată și scade 2—3 difosfogliceratul eritrocitar, ceea ce reduce eliberarea oxigenului în țesuturi, creând condiții de hipoxie. Aceasta induce dilatarea capilarelor, mai ales în porțiunea venoasă, cu creșterea extravazării transcapilare a plasmei. Se relizează astfel mărirea vâscozității sanguine (la care contribuie atât proporția mai ridicată a glicoproteinelor cât și a fibrinogenemiei și lipemiei care sunt frecvent crescute în diabetul zaharat) care alături de leziunile endoteliale induse de hiperglicemie, cresc agregarea trombocitelor formând microagregate plachetare ce stânjenesc circulația locală. La acestea se adaugă și îngustarea calibrului vascular de către îngroșarea membranei bazale.

Reglarea tulburărilor metabolice implicate în geneza microangiopatiei constituie baza conduitei terapeutice a acestei complicații cronice. Obținerea controlului glicemic optim nu trebuie însă forțată dacă dezechilibrul metabolic este important și durează de mai mult timp, întrucât, în caz contrar, unele manifestări ale microangiopatiei pot avea, cel puțin temporar, o evoluție nefavorabilă.

TRATAMENTUL RETINOPATIEI DIABETICE

Retinopatia diabetică (RD) este una dintre manifestările microangiopatiei diabetice care în funcție de severitatea leziunilor și topografia acestora, este responsabilă de alterarea în grade diferite a acuității vizuale, mergând până la cecitate. Raportat la gravitatea modificărilor retiniene, RD se clasifică în cinci stadii : (tabelul 46).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 46

Clasificarea retinopatiei diabetice

1. Retinopatie diabetică simplă
2. Maculopatia diabetică
   - exudativă
   - ischemică
   - edematoasă
3. Retinopatie preproliferativă
4. Retinopatie proliferativă
5. Boală avansată a ochiului diabetic
   - hemoragie vitroasă
   - distorsiune maculară
   - detașarea tracțională a retinei
   - detașare tracțională și ruptura retinei
   - glaucom neovascular

Retinopatia diabetică simplă se caracterizează prin existența de microanevrisme și hemoragii intraretiniene difuze.

Maculopatia diabetică poate fi exudativă, edematoasă sau ischemică. În ultima situație, ariile capilare neperfuzate se pot asocia edemului macular.

Retinopatia preproliferativă se caracterizează prin prezența unor pete mici albicioase tip „cotton-wool", a unor pete mari hemoragice, modificări ale calibrului venos și arterial și anormalități microvasculare intraretiniene, toate survenind în absența vaselor de neoformație.

Retinopatia proliferativă se caracterizează prin neoformație vasculară cu punct de plecare la nivelul discului optic, oriunde pe suprafața retinei sau la nivelul irisului și unghiului de drenaj *(rubeosis iridis)*.

Boala avansată a ochiului diabetic reprezintă stadiul terminal al evoluției retinopatiei diabetice și este definită prin oricare din complicațiile retinopatiei diabetice proliferative ce pot duce la orbire (hemoragie severă în vitros, distorsiune maculară — datorită contracturii țesutului fibros, —, detașare tracțională a retinei, detașare cu ruptură concomitentă a retinei, glaucom neovascular).

Menționăm că unele studii indică faptul că retinopatia proliferativă este rar întâlnită în diabetul insulinoindependent, formă în care se poate ajunge la pierderea vederii prin frecvența mai ridicată a maculopatiei diabetice.

Clasificarea menționată permite, pe lângă stadializarea evoluției leziunilor retiniene, estimarea măsurilor terapeutice ce trebuiesc luate și potențialul lor benefic în contextul situației clinice existente. În prezent, în terapia RD se recurge la controlul metabolic corect al bolnavului, la farmacoterapie, fotocoagulare și vitrectomie.

Echilibrarea metabolică cât mai corectă reprezintă o modalitate eficientă de a mări șansa conservării funcției vizuale.

În funcție de forma clinică a diabetului zaharat se recurge la dieta asociată activității fizice dozate (efortul fizic trebuie redus în formele proliferative ale RD) și medicației antidiabetice (tratamentul oral sau insulinic). Cele mai multe studii făcute până în prezent au fost realizate

Scanned with OKEN Scanner

pe diabetul insulinodependent. S-a urmărit influența asupra retinei a controlului metabolic foarte bun, concordant cu valori glicemice aproape normale (obținute prin terapie intensivă folosind pompa de insulină sau sistemul cu multiple injecții zilnice), comparativ cu controlul glicemic bun sau satisfăcător obținut prin terapia convențională (1—2 injecții pe zi). Din datele rezultate s-a constatat că obținerea unui control glicemic strict duce la o înrăutățire temporală a RD, dar pe termen lung se constată o încetinire a progresiei RD. De asemenea, recurgerea la terapia intensivă diminuă considerabil riscul instalării RD. Menționăm că în cazul retinopatiei proliferative, instituirea controlului glicemic strict, nu încetinește evoluția acesteia.

Tratamentul medicamentos al RD cuprinde o gamă largă de produse farmaceutice, nici unul dintre ele nereușind însă să prevină apariția sau să stopeze avansarea acestei complicații cronice. O parte din medicamente ameliorează cel mult prognosticul vizual al bolnavilor, încetinind în anumite etape ale RD evoluția acesteia. În tabelul 47 sunt prezentate atât

TABELUL 47

Principalele medicamente folosite sau propuse a fi întrebuințate în retinopatia diabetică

Tratamentul medicamentos al retinopatiei neproliferative	
Antiagregante plachetare	Acid acetilsalicilic, Dipiridamol, Dextran, Sulindac, Ticlopidin, Gliclazid
Agenți reologici	Dobesilat de calciu, Dextran, Dietilamin cromocarb
Tonici capilari	Vitamina P și C, Dobesilat de calciu, Difebiom, Cyclandelat
Factori antioxidanți	Vitamina C și E
Hipolipemianți	Heparină, Clofibrat etc
Antihipertensive	Captopril
Inhibitorii aldozoreductazei	Ponalrestat, Sorbinil
Tratamentul medicamentos al retinopatiei proliferative	
Scăderea hormonului de creștere	Somatostatinul și analogii săi
Promovarea circulației colaterale	Metformin

principalele produse farmacoterapice utilizate sau propuse a fi întrebuințate în RD, cât și mecanismul lor de influențare a RD (unele medicamente intervin prin mai multe modalități asupra RD).

• *Antiagregantele plachetare* au fost introduse în terapia RD datorită existenței în diabetul zaharat a tendinței la hiperagregare trombocitară. Fenomenul favorizează formarea de microtrombi, ceea ce are consecințe ischemice asupra circulației retiniene. Ischemia, în afara privării celulelor de aportul de oxigen și principii nutritive, este responsabilă de elaborarea unor factori vasoproliferativi care stimulează creșterea a noi vase sanguine. Din aceste considerente s-a sperat că folosirea antiagregantelor va avea rezultate bune, însă pe timp îndelungat acestea s-au dovedit modeste.

Scanned with OKEN Scanner

• *Agenții reologici* scad vâscozitatea sângelui și îmbunătățesc flexibilitatea eritrocitelor. Se creează astfel ameliorări în oxigenarea zonelor retiniene supuse ischemiei cronice. Rezultatele cele mai bune au fost obținute cu dobesilat de calciu care contribuie totodată la scăderea permeabilității capilarelor (implicit la formarea exudatelor retiniene) și la creșterea rezistenței acestora (scade frecvența hemoragiilor retiniene datorate fragilității capilare). La pacienții cu retinopatie proliferativă nu se constată modificări ale fundului de ochi după tratamentul cu dobesilat de calciu (Doxium). Schema de tratament cu doxium este de 3 tb/zi în primele 10 zile, apoi 2 tb/zi următoarele 21 zile, apoi 1 tb/zi, ca doză de întreținere.

• *Tonicele capilare* vizează corectarea fragilității capilare care este crescută în diabetul zaharat. Pentru acest scop se recurge la dobesilat de calciu, difebiom sau tarosin.

• *Factorii antioxidanți* acționează împotriva radicalilor liberi, împiedicându-i să-și exercite efectul toxic asupra celulelor endoteliale. Se creează astfel o protecție a microcirculației retiniene. Cei mai la îndemână antioxidanți sunt vitamina C și E.

• *Substanțele hipolipemiante* asociate dietei sărace în grăsimi saturate se prescriu datorită efectului antiexudativ pe care-l produc la nivel retinian. Cele mai întrebuințate sunt Heparina (în doze mici care să-i evite parțial acțiunea anticoagulantă) și Clofibratul. Rezultatele terapeutice sunt însă variabile.

• *Antihipertensivele* prin normalizarea valorilor tensionale, reduc incidența RD. Se pare că acest lucru se datorește scăderii permeabilității barierei hemato-retiniene.

• *Inhibitorii aldozo-reductazei* intervin în micșorarea permeabilității anormale a barierei hemato-retiniene dată de pierderea pericitelor. Fenomenul este prezent în diabetul zaharat datorită activării aldozo-reductazei de cantitățile crescute de glucoză acumulate în pericite. Produșii de metabolism rezultați determină desprinderea acestor celule. Rezultatele terapeutice sunt de așteptat să fie favorabile când medicația se instituie înainte de apariția RD sau în formele incipiente ale acesteia, întrucât ulterior are loc pierderea ireversibilă a pericitelor.

• *Metforminul* în mod experimental previne parțial procesul de neovascularizație secundar ischemiei, datorită promovării unei circulații colaterale capabile să înlăture hipoxia. De asemenea, se pare că el intervine și ca agent fibrinolitic, limitând astfel microtrombogeneza. Folosirea sa ar avea cel puțin teoretic rezultate mai bune dacă ar fi utilizat în faza preproliferativă a retinopatiei când fenomenul ischemic este extins dar neovascularizația încă neapărută.

• *Supresia hormonului de creștere* de către somatostatin sau octreotid (analog al somatostatinului cu acțiune prelungită) a reprezentat o potențială posibilitate terapeutică a RD, dat fiind observația ameliorării formei proliferative după hipofizectomie. Întrucât supresia medicamentoasă a STH este doar parțială, utilitatea acestor substanțe farmaceutice pare îndoielnică.

• *Fotocoagularea* este o metodă terapeutică a RD, constând în folosirea unui fascicul luminos de înaltă energie care introdus prin pupila dilatată și aplicat asupra retinei produce coagularea zonelor țintite. În prezent se folosește laserul cu argon care produce fascicule luminoase de scurtă durată (20 ms), de culoare verde-albăstrui (culoarea este com-

Scanned with OKEN Scanner

plementară celei a hemoglobinei, astfel încât structurile vasculare țintite absorb maximal radiația primită), ce realizează spoturi foarte mici (permite astfel localizarea strictă asupra unor arii limitate, diferențiindu-se astfel de fotocoagularea ce folosește o sursă de xenon și care cuprinde arii relativ largi cu diametru de 1 000 (μm) și nedureroase (în cazul surselor de xenon fotocoagularea este dureroasă). Fotocoagularea se folosește în scopul reducerii sau distrugerii ariilor retiniene ischemice producătoare de factori neovasculari (zone microinfarctate, capilare defectuos perfuzate etc.), pentru distrugerea zonelor neovascularizate, a vaselor prin care se produc extravazate sanguine, pentru asigurarea unei mai bune oxigenări a zonei centrale a retinei (micșorându-se suprafața patului capilar prin distrugerea zonelor periferice defectuos irigate se crește fluxul sanguin spre capilarele maculare) și pentru producerea unei aderențe corioretiniene care să reziste creșterii ulterioare a tracțiunilor vitroretiniene. Fotocoagularea se utilizează pentru distrugerea unor zone specifice (ex. microanevrisme, buchete de vase neocapilare cu risc hemoragic) sau a întregii retine, exceptând aria maculară și fasciculul papilo-macular care sunt esențiale pentru vederea centrală. În ultima situație este necesară recurgerea la 1 500—2 000 de „arsuri" retiniene care se face de-a lungul mai multor ședințe pentru a minimaliza posibilele reacții adverse. Acestea pot fi în afara senzației dureroase produse de folosirea surselor de xenon, exacerbarea edemului macular preexistent cu diminuarea consecutivă a acuității vizuale (se poate astfel distruge încrederea bolnavului în fotocoagulare și refuzul acestuia de a o continua; edemul poate fi evitat printr-o atentă dirijare a tratamentului), interceptarea unui vas retinian și producerea unei hemoragii masive în corpul vitros. Fotocoagularea se mai indică pentru neovasele iriene și din unghiul camerural în scopul prevenirii sau stopării glaucomului neovascular. Nu există contraindicații pentru fotocoagularea RD la gravide.

In ceea ce privește indicațiile și influența fotocoagulării asupra diferitelor faze evolutive a RD acestea sunt specifice formelor respective de afectare a retinei.

În *retinopatia simplă*, se intervine cu laser doar când se constată existența unor exudate masive din unele microanevrisme și capilare anormale.

În *maculopatia edematoasă*, fotocoagularea este indicată ori de câte ori examenul clinic sau angiografic evidențiază prezența semnificativă a edemului macular asociat sau nu scăderii acuității vizuale. Tratamentul focal este realizat la distanță de 500—3 000 microni de *fovea centralis*, asupra microanevrismelor sau segmentelor capilare care la examenul angiografic cu fluoresceină arată o transsudare importantă. În cazul în care edemul macular este difuz (secundar unor dilatații capilare extinse) se recurge la laserul grilă. Acesta permite debridarea stratului celulelor pigmentare devenit anormal și stimularea consecutivă a drenajului printr-o zonă integră a barierei retino-hematice, refacerea regiunilor afectate ale acestei bariere și asigurarea unor cantități mai mari de oxigen către mașulă prin distrugerea unor fotoreceptori de la periferia retinei. În absența terapiei, pierderea vederii apare după 1 an la 5% din cei tratați, și 10% din diabeticii netratați, după 2 ani la 8% din cei tratați și 21% la cei netratați, iar după 3 ani la 13% din cei tratați și 30% din cei netratați.

Scanned with OKEN Scanner

În *maculopatia ischemică*, fotocoagularea periferică previne dezvoltarea de noi vase care ar altera și mai mult acuitatea vizuală.

În *retinopatia preproliferativă*, neinstituirea fotocoagulării duce după 1 an la aproximativ 50% din bolnavi la apariția RD proliferative, iar la unii chiar după 3 luni. Din aceste motive, utilizarea fotocoagulării panretiniene poate preveni dezvoltarea preretiniană a vaselor de neoformație. Se apreciază că tratamentul cu laser în stadiul preproliferativ are mai mult un caracter curativ, spre deosebire de cel în stadiul proliferativ când terapia este mai mult paliativă.

Terapia nu este lipsită de riscuri, putându-se observa atât scăderea vederii nocturne și periferice cât și pierderea temporară a acuității vizuale prin edem macular.

În *retinopatia proliferativă*, aplicarea fotocoagulării reduce cu 50% riscul pierderii vederii. Se recurge la fotocoagularea panretiniană. Cele mai bune rezultate în RD proliferativă apar înainte de apariția simptomelor vizuale și a complicațiilor tracționale.

Vitrectomia este o metodă chirurgicală folosită pentru tratamentul unora din manifestările retinopatiei diabetice avansate (vezi tabelul 48).

TABELUL 48

Principalele indicații ale vitrectomiei la diabetici

Hemoragie severă în vitros
Detașarea tracțională recentă a retinei
Detașare și ruptură de retină
Retinopatie diabetică severă cu păstrarea acuității vizuale

Hemoragia din vitros poate surveni fie prin ruptura spontană a vaselor de neoformație de pe fața internă a retinei în urma unor accese de tuse, eforturi de defecație, activități fizice ce solicită o încordare puternică a organismului etc., fie în urma detașării tracționale a retinei asociate sau nu rupturii sale. Tracționarea retinei apare prin dezlipirea suprafeței posterioare a vitrosului de retină (aspect fiziologic la vârstnici) care suprasolicitând mecanic legăturile fibrovasculare apărute între vitros și retină proliferată duc la ruptura vaselor de neoformație (prin constituția lor sunt deosebit de fragile) și la invadarea vitrosului cu sânge. Forțele de tracțiune se pot instala aparent fără un factor predispozant chiar și în interiorul membranei neovasculare (dintre vitros și retină) prin contracția sa intrinsecă. Și în aceste condiții se instalează hemoragia în vitros. Cea mai mare parte a chirurgilor temporizează intervenția operatorie pentru hemoragia vitroasă simplă cel puțin 6 luni în așteptarea limpezirii vitrosului. Dacă ultrasonografic se decelează tracțiunea maculară, dezlipire sau ruptură de retină sau hemoragia se declanșează la tineri cu RD proliferativă severă, atunci vitrectomia se realizează de urgență. Este foarte important a se interveni în timp util în cazul dezlipirii de retină, întrucât amânarea intervenției face ca viabilitatea retinei să scadă, astfel încât reatașarea ei după 3 luni nu mai îmbunătățește vederea.

Pătrunderea în vitros se face printr-o zonă numită pars plana, aflată la 4,5 mm lateral de joncțiunea sclero-corneană, care este suficient de

posterioară pentru a evita intercepția cristalinului. Prin *pars plana* se introduce o canulă pentru injectarea de soluție salină izotonă. Se efectuează de asemenea alte două sclerotomii prin care se introduc microfoarfece, sondă aspiratorie și o sursă de lumină. Substanța vitroasă cu conținutul său hemoragic sunt evacuate iar spațiul rămas liber se înlocuiește cu soluție salină izotonă. Concomitent retina este reatașată mecanic de coroidă iar prin endofotocoagulare se împiedică eventuala ei dezlipire și se tratează retinopatia proliferativă. Rezultatele terapeutice sunt bune în 65—70% din cazuri, fiind însă modeste sau nule dacă vitrosul este degenerat iar RD proliferativă foarte avansată. În cazul insuccesului operator, reintervenția chirurgicală devine mai dificilă din punct de vedere tehnic și cu consecințe benefice mai slabe. Complicațiile intra- și postoperatorii ale vitrectomiei sunt reprezentate de persistența defectelor corneene (28%), opacizarea cristalinului (17—20%), rubeosis (13—32%), hemoragii locale (75%), incizii iatrogene (20%), detașarea retinei (15%).

TRATAMENTUL NEFROPATIEI DIABETICE

Nefropatia diabetică (ND), este una din complicațiile cronice ale diabetului zaharat, care deși și nu este obligatorie, ea planează asupra tuturor bolnavilor.

Datorită prevalenței, severității și semnificației infaust a insuficienței renale terminale către care evoluează ND, se impune luarea unor măsuri terapeutice energice, capabile să întârzie progresia spre uremie.

Acest deziderat poate fi realizat doar dacă tratamentul corect este instituit din fazele precoce ale bolii. Pentru aprecierea potențialului de influențare terapeutică a evoluției ND, este necesară cunoașterea stadiului de afectare renală. Conform clasificării propusă de Mogensen, ND evoluează în cinci stadii (1) Stadiul de hiperfuncție și hipertrofie renală (clearence la creatinină >150 ml/min, volumul rinichilor crescut, grosimea membranei bazale glomerulare, albuminurie și tensiune arterială normale — acest stadiu coincide cu momentul diagnosticării diabetului insulinodependent); (2) stadiul „silențios" (albuminurie normală, însă în condițiile de efort și dezechilibru glicemic marcat apare microalbuminurie; filtrat glomenular normal sau crescut; TA normală sau ușor crescută; membrana bazală glomerulară îngroșată); (3) nefropatie diabetică incipientă (microalbuminurie persistentă cuprinsă între 20—200 μg/min; filtrat glomenular normal sau încă crescut; TA mai ridicată comparativ cu nediabeticii de aceeași vârstă, putând crește mai semnificativ la efort — în evoluție, progresiunea TA este de 3—4 mmHg pe an); (4) nefropatie diabetică clinică (proteinurie ⩾ 0,5 g/zi; macroalbuminurie ⩾ 200 μg/min; TA este frecvent ridicată, cu o creștere medie anuală de aproximativ 7 mmHg; filtratul glomenular este inițial normal, după care regresează cu o rată de 1 ml/lună până atinge valoarea de 10 ml/min); (5) stadiul de insuficiență renală terminală (scleroză glomerulară totală, proteinuria și albuminuria adesea în scădere, HTA filtrat glomenular < 10 ml/min).

Măsurile terapeutice urmăresc optimizarea controlului glicemic a valorilor tensionale și reducerea aportului proteic. De asemenea, se evită

utilizarea medicamentelor nefrotoxice și sondajul vezical (risc de infecții). În fazele avansate ale ND se iau măsuri pentru monitorizarea cardiacă și reducerea demineralizării osoase.

Cu valoare încă experimentală se apelează la inhibiția hormonală și la inhibitorii aldozo-reductazei. În ultimul stadiu al ND se recurge la hemodializă, dializă peritoneală și transplant renal.

Controlul glicemic are o importanță esențială în fazele inițiale ale ND când obținerea unor parametrii foarte buni întârzie apariția și încetinește progresia ND. S-a constatat că la valori ale Hb A_1c sub 7,5%, hiperfiltrarea glomerulară (apreciată prin clearence la creatinină > 150 ml/min) este rareori întâlnită iar microalbuminuria scade. La valori ale Hb A_1c peste 7,5% hiperfiltrarea este constant prezentă iar microalbuminuria crește. Deși în faza proteinuriei clinice optimizarea controlului glicemic nu produce ameliorări semnificative ale ND, unele studii susțin existența unei asocieri între progresiunea ND și gradul de echilibru metabolic, sugerând că și în acest stadiu controlul glicemic poate încă juca un rol în evoluția ND.

Pentru atingerea unui echilibru glicemic foarte bun se recurge fie la insulinoterapie intensivă (pompa de insulină sau injecții zilnice multiple cu insulină) în diabetul insulinodependent, fie la medicația orală (asociată sau nu insulinoterapiei) în diabetul de maturitate.

Menționăm că pe măsură ce insuficiența renală progresează, necesarul de insulină scade datorită reducerii degradării acesteia la nivelul rinichilor. De asemenea, majoritatea antidiabeticelor orale (în special Clorpropamidul, Tolbutamidul, Glibenclamidul și Metforminul) întrucât sunt metabolizate sau eliminate renal se acumulează sanguin în stadiul uremic, crescând riscul hipoglicemiilor și toxicității. Gliclazidul se elimină predominant pe cale hepatică, putând fi astfel folosit chiar și în cazul insuficienței renale. Totuși, majoritatea autorilor sunt de părere că toți pacienții aflați pe tratament oral trebuie trecuți pe insulinoterapie când creatininemia depășește 250 μmol/l.

Reducerea aportului proteic este impusă de faptul că restricția azotată scade filtrarea glomerulară și microalbuminuria și implicit ritmul progresiei suferinței renale. Concomitent cu modificarea rației proteice se schimbă și proporția celorlalte principii nutritive. (vezi „Aspecte particulare ale dietei în diabetul zaharat").

Tratamentul antihipertensiv deține un rol esențial în terapia ND, fiind considerat ca unul dintre mijloacele cele mai eficiente de influențare a evoluției suferinței renale. Se apreciază că printr-o medicație hipotensoare administrată corespunzător se reduce rata declinului filtrării glomerulare la mai puțin de 1/5 din valoarea anterioară instituirii tratamentului antihipertensiv. Din aceste considerente, HTA trebuie descoperită și tratată precoce. Din păcate, mult prea des lipsa unui tratament hipotensor adecvat și aplicat la timp duce la pierderea mai multor ml/min din filtrarea glomerulară.

Încă din fazele inițiale ale ND, de hiperfiltrare glomerulară chiar în condiții de normotensiune, terapia hipotensoare are influență favorabilă asupra rinichilor. Astfel, administrarea inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotensinei scade fracția de filtrare și rata de excreție urinară a albuminei, fără a influența însă semnificativ filtrarea glomerulară. Aceste efecte s-ar produce ca urmare a scăderii presiunii hidrostatice din capilarele glomerulare. Deși observațiile menționate sunt interesante,

instituirea tratamentului cu aceste medicamente din fazele inițiale ale suferinței renale, în absența HTA, nu reprezintă o soluție de rutină. Sunt necesare studii pe termen lung care să susțină această intervenție terapeutică. Unele cercetări medicale pledează asupra posibilității reducerii hiperfiltrării glomerulare prin utilizarea antagoniștilor calcici.

Stabilirea valorilor tensionale optimale la pacienții cu ND este încă incertă. Criteriile WHO definesc HTA atunci când presiunea sanguină depășește 160/95 mmHg, iar tensiunea de graniță când nivelul presional este cuprins între 140/90 și 160/95 mmHg. Aceste limite pot fi însă prea mari la diabetici datorită riscului deja existent pentru angiopatie. În sprijinirea acestui punct de vedere se argumentează efectele benefice ale terapiei hipotensionare asupra microalbuminuriei la „normotensivi". Tensiunea arterială trebuie adusă la valori mai mici de 140/90 mmHg (130—135/80—85 mmHg la tineri) în caz de microalbuminurie persistentă și progresivă, sau la valori în jur de 135/85 la cei cu proteinurie clinică. Totuși sunt acceptate valori mai ridicate în clinostatism dacă bolnavul prezintă hipotensiune ortostatică.

Deși arsenalul hipotensor este larg, nu dispunem pentru ND de un medicament sau o combinație medicamentoasă de primă selecție, deși unele recomandări în această privință există. Se recurge la utilizarea diureticelor, beta-blocantelor cardioselective, blocanți ai canalelor de calciu, vasodilatatoare și inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei.

- *Diureticele* sunt curent folosite. În condițiile în care creatininemia începe să crească, presiunea sanguină devine mai dependentă de volemie, motiv pentru care prescrierea diureticelor devine impedios necesară. Se recurge în acest stadiu la Furosemid, întrucât tiazidele sunt eficiente doar până la niveluri ale creatininemiei de 2 mg%. Furosemidul se prescrie de asemenea în cazul existenței edemelor importante.
- *Beta-blocantele cardioselective* sunt utile în terapia HTA asociată ND, în ciuda potențialului risc (relativ minor la doze mici) de mascare a unora din semnele hipoglicemiei și creșterii lipemiei. Cel mai adesea se recurge la Atenolol.
- *Inhibitorii canalelor lente de calciu* deși au efecte favorabile asupra hiperfiltrării glomerulare sunt mai greu tolerate în ND întrucât produc adesea edeme periferice.
- *Vasodilatatoarele periferice* (Hidralazină, Prazosin) și *centrale* (Clonidina) sunt folosite ca hipotensoare de a doua selecție. Ele exacerbează eventuala hipotensiune ortostatică.
- *Inhibitorii enzimei de conversie* ai angiotensinei sunt considerați în prezent ca medicamentele de primă utilizare în ND. Acest lucru se datorește pe lângă efectul hipotensor, reducerii presiunii intraglomerulare în urma relaxării arteriolelor eferente, cu consecințe favorabile asupra funcției renale. Dozele inhibitorilor enzimei de conversie ai angiotensinei trebuie reduse în caz de insuficiență renală întrucât ei se elimină prin rinichi, existând astfel riscul supradozării.

Inhibiția hormonală a fost folosită experimental în scopul reducerii secreției de glucagon și a hormonului de creștere, factori posibil implicați în producerea hiperfiltrării glomerulare. S-a recurs la un analog al somatostatinului SMS 201—995 (sandostatin) care la diabeticii insu-

Scanned with OKEN Scanner

linodependenți normoalbuminurici a produs scăderea hiperfiltrării glomerulare cu 5% iar a hiperperfuziei renale cu 9%.

Inhibiția activității aldozo-reductazei are de asemenea efecte inhibitorii asupra hiperfiltrării glomerulare. Unele rezultate obținute de la diabeticii insulinodependenți indică scăderea hiperfiltrării cu 8%. Sunt necesare observații pe termen lung pentru estimarea potențialului benefic al acestei medicații în ND.

Hemodializa este în prezent cel mai răspândit procedeu de înlocuire a funcțiilor renale la pacienții ajunși în stadiul uremic. Ponderea pe care o ocupă se datorează însă existenței unei disponibilități mai mari pentru hemodializă decât pentru transplantul renal care constituie de fapt modalitatea optimă de tratament a ND ajunsă în faza terminală. Hemodializa se începe la un nivel mai scăzut al creatininemiei (aproximativ 500 μmol/l) față de persoanele nediabetice, datorită tendinței existente la retenție hidrică și hipertensiune de cauză volemică. Realizarea hemodializei ridică numeroase probleme (tabelul 49).

TABELUL 49

Probleme legate de hemodializa diabeticilor

Dificultăți de acces vascular și nefuncționare a fistulelor arteriovenoase
Reglarea glicemiei
Hipotensiune ortostatică
Conservarea vederii
Reabilitare dificilă

Astfel, accesul vascular trebuie creat cu 3—6 luni înainte de începerea hemodializei întrucât problemele tehnice legate de existența aterosclerozei și mediocalcinoză necesită recurgerea la grefă vasculară sau sintetică. Totodată maturarea fistulei este mai lentă ca la persoanele nediabetice. Obținerea unor valori glicemice bune se realizează mai greu. Este necesară trecerea pe pompa de insulină sau pe injecții multiple de insulină și controlul repetat al glicemiilor. Folosirea dializatului conținând glucoză (5—8 mmol/l) se utilizează pentru a preveni hipoglicemiile, a minimaliza catabolismul proteic și cetogeneza. Necesarul de insulină este foarte variabil, depinzând de apetitul bolnavului, gradul de insuficiență renală etc. Pe măsură ce suferința renală se accentuează, nevoia de insulină scade datorită diminuării clearence-ului renal al insulinei. După începerea hemodializei, necesarul insulinic crește la valori adesea de 2 ori mai mari decât cele din perioada anterioară dializei.

Hipotensiunea ortostatică constituită pe fondul neuropatiei vegetative, poate fi agravată dacă corecția surplusului volemic este completă, deși existența HTA pe fond de hipervolemie ar impune acest lucru. Se merge pe păstrarea unor valori tensionale în clinostatism mai scăzute decât cele anterioare hemodializei, dar mai ridicate decât cele optimale. Dacă presiunea sanguină scade prea mult în timpul dializei, înainte ca greutatea adecvată să fie obținută, se recurge la soluții hipertone în loc de izotone, care în cantități mici ajută la refacerea volumului intravas-

Scanned with OKEN Scanner

cular fără pericolul creşterii tensionale anormale. Pentru a preîntâmpina hipotensiunea ortostatică se recomandă efectuarea unei ultrafiltrări gradate.

Hemodializa cronică se asociază frecvent cu progresia rapidă a retinopatiei ducând la orbire în 40% din cazuri. Instituirea mai precoce a dializei, normalizarea valorilor tensionale, îndepărtarea excesului de lichide din organism şi terapia intensivă a retinopatiei înainte de începerea dializei, duc la pierderea vederii doar la 3% din cazuri. În aceste condiţii, vederea se poate chiar ameliora o dată cu începerea hemodializei, datorită îndepărtării edemului retinian.

Reabilitarea bolnavilor diabetici supuşi hemodializei este mai dificilă decât a celor la care s-a efectuat transplantul renal, în parte datorită faptului că pacienţii sunt mai vârstnici iar selecţia lor se face din rândul celor cu riscuri crescute ce nu pot fi supuşi transplantului renal sau dializei peritoneale. Cei ce supravieţuiesc mai mult de 4 ani par să aibă o mai bună reabilitare.

Prognosticul diabeticilor supuşi hemodializei s-a îmbunătăţit considerabil în ultimii 20 de ani. Supravieţuirea la un an şi la 5 ani a ajuns la 85% respectiv 45%, iar o parte din pacienţi au supravieţuit şi peste 10 ani.

Dializa peritoneală şi în special cea practicată ambulator oferă numeroase avantaje bolnavilor diabetici. În primul rând dializa peritoneală nu mai necesită abord vascular. De asemenea, întrucât fluctuaţiile lichidului extracelular şi ale tensiunii arteriale nu sunt rapide, se creează o protecţie hemodinamică cu consecinţe favorabile bolnavilor coronarieni sau cu neuropatie diabetică vegetativă severă. Insulina poate fi administrată intraperitoneal, ceea ce constituie o modalitate fiziologică şi foarte eficientă de control metabolic (de la nivel peritoneal insulina este antrenată în sistemul venos portal şi ajunge direct la ficat, evitând astfel hiperinsulinemia periferică). Majoritatea pacienţilor adaugă insulina conţinutului sacurilor de dializă, ceea ce permite atingerea unor „vârfuri" insulinemice după 90—120 de minute. Pe cale peritoneală doar 50% din cantitatea de insulină administrată se absoarbe. Asociat acestui fenomen faptul că lichidul de dializă peritoneală conţine glucoză care este parţial absorbită, doza zilnică de insulină intraperitoneală este de obicei cam de două ori mai mare decât necesarul subcutanat. Dializa peritoneală poate fi efectuată chiar de către bolnav (inclusiv de persoanele oarbe), după o instrucţie care durează între 10—15 zile, spre deosebire de hemodializa la domiciliu care necesită o pregătire prealabilă de 3—16 săptămâni.

Practicarea dializei peritoneale nu este lipsită de riscuri. Cea mai importantă complicaţie este peritonita, care apare cu o frecvenţă redusă de 1—2 episoade pe an/pacient. Sunt implicaţi îndeosebi stafilococul epidermitis (40% din peritonite), aureus şi viridans, mai rar bacili gram negativi şi foarte rar microorganisme anaerobe. Majoritatea episoadelor peritonitice sunt de intensitate moderată şi pot fi tratate la domiciliu de către pacient, prin injectarea de antibiotice în sacii de dializă. Infecţiile recurente impun întreruperea temporară a dializei peritoneale şi instituirea hemodializei.

Transplantul renal este considerat în prezent ca primă opţiune terapeutică pentru diabeticii uremici. Dat fiind faptul că o parte din simptome (în special cele de încărcare hidrică) apar mai devreme la diabetici

Opțiuni terapeutice pentru diabeticii uremici

	Transplantul renal	Dializa peritoneală ambulatorie	Hemodializa
Avantaje	Tratamentul uremiei pe durata funcționării grefei Ameliorarea neuropatiei Reabilitarea cea mai bună Supraviețuirea până la 10 ani sau și mai mult	Posibilitatea practicării dializei la domiciliu Evitarea intervențiilor chirurgicale de amploare Abord venos necesar Posibilitatea efectuării dializei chiar de către bolnav Episoade hipotensive mai rare și mai puțin grave Control metabolic mai bun prin insulinoterapie peritoneală Efecte stresante minime asupra sistemului cardiovascular Cost scăzut	Existența unei mari experiențe în hemodializă Poate fi practicată și ambulator Evitarea intervențiilor chirurgicale majore Supraviețuire până la 10 ani sau mai mult în rândul diabeticilor insulino-independenți
Dezavantaje	Corticosteroizii exacerbează controlul metabolic precar Multiple și severe infecții Mortalitate excesivă la cei cu grefe de la cadavre Neaplicabil la vârstnici și la cei cu suferințe cardiovasculare Posibilitatea reapariției glomerulosclerozei	Peritonită Legate de cateter (durere, sângerare, obstrucție, perforația viscerelor abdominale) Mortalitate crescută	Reabilitate dificilă Mortalitate echivalentă cu cea a persoanelor ce au primit grefă de la cadavre Procentul foarte mic de supraviețuire în rândul diabeticilor insulino-dependenți
Recomandări Copii uremici >65 ani 45–65 ani Adulți tineri Insuficiență cardiacă refractară	+++ − / ± ± +++ −	± + + ? +	− ++ + + +

decât la nediabetici, transplantul renal se recomandă a fi instituit mai repede, preferabil la valori ale creatininemiei de 500 μmol/l. Transplantul renal nu trebuie realizat prea devreme, întrucât prezența unei perioade de uremie favorizează imunosupresia și implicit previne rejecția organică. Criteriile de selecție a pacienților pentru transplant renal sunt reprezentate de : vârsta sub 65 de ani, absența bolilor cardiace severe, a stărilor infecțioase, disponibilitatea unui donator adecvat.

Supraviețuirea diabeticilor care primesc grefele de la donatorii aflați în viață, este mai lungă decât în cazul celor care primesc grefe de la cadavre. Este preferabil ca înainte, în timpul și o perioadă postoperator bolnavul să fie trecut pe perfuzie intravenoasă continuă cu insulină. Insulinoterapia este necesară și în diabetul de maturitate, cu atât mai mult cu cât necesarul insulinic crește adesea cu peste 50%, datorită utilizării corticosteroizilor în scop supresiv. După întreruperea perfuziei intravenoase continue cu insulină, se trece pe o schemă insulinică cu câte o priză de insulină rapidă înainte de fiecare masă, iar seara înainte de culcare o insulină intermediară. Reabilitarea bolnavilor supuși transplantului renal este superioară celor supuși hemodializei. În condiții optime de efectuare, supraviețuirea medie este de aproximativ 5 ani în 80% din cazuri. Problemele legate de transplantul renal sunt multiple (riscul rejetului, agravarea retinopatiei, costul crescut etc.) dar nu justifică abandonarea acestei conduite terapeutice.

În tabelul 50 sunt prezentate principalele avantaje și dezavantaje ale celor trei modalități de tratament a diabeticilor uremici în scopul opțiunii terapice.

NEUROPATIA DIABETICĂ

Neuropatia diabetică este una dintre cele mai frecvente complicații ale diabetului zaharat ce interesează atât sistemul nervos somatic cât și vegetativ. Ponderea majoră o ocupă formele asimptomatice (sunt prezente doar modificări electrofiziologice), cele clinice întâlnindu-se după 20 de ani de la debutul bolii doar la 15—40% din pacienți. Se estimează că instalarea neuropatiei clinice are loc în medie după 9 ani de la diagnosticarea diabetului. Ținând cont de criteriul clinic, clasificarea neuropatiei diabetice se face în forme subclinice și clinice (vezi tab. 51).

Această clasificare are și importanță terapeutică, rezultatele fiind cu mult mai bune în condițiile instituirii tratamentului adecvat în perioada premergătoare instalării simptomatologiei.

Polineuropatia senzitivomotorie distală și simetrică interesează nervii rahidieni. Ea se manifestă la nivelul membrelor superioare sau inferioare, la nivelul trunchiului și extremității cefalice. Este întotdeauna mixtă, cu predominanță senzitivă (dureri și/sau parestezii) sau motorie (scăderea forței musculare, diminuarea până la dispariție a reflexelor osteotendinoase). Neuropatia diabetică vegetativă afectează în grade diferite toate regiunile supuse inervației vegetative. În formele severe ea poate avea consecințe grave asupra vieții bolnavilor.

Neuropatia focală interesează unul sau mai mulți nervi periferici (mononeuropatia și moneuropatia mai multor plexuri nervoase), nervii

TABELUL 51

Clasificarea neuropatiei diabetice

I. Neuropatia diabetică subclinică

A. Teste electrodiagnostice anormale
1. Scăderea conducerii nervoase
2. Scăderea amplitudinii potențialului de acțiune evocat al musculaturii sau a potențialului de acțiune al fibrelor nervoase

B. Testarea cantitativă senzorială anormală
1. Vibratorie/tactilă
2. Cald/rece
3. Alte teste

C. Teste ale funcției vegetative anormale
1. Diminuarea aritmiei sinusale
2. Diminuarea funcției sudorale
3. Creșterea latenței pupilare

II. Neuropatia clinică

A. Neuropatia difuză
1. Polineuropatie senzitivomotorie distală și simetrică
a. neuropatia primară a fibrelor nervoase subțiri
b. neuropatie primară a fibrelor nervoase groase
c. neuropatie mixtă
2. Neuropatia vegetativă
a. funcționarea pupilară anormală
b. disfuncție sudorală
c. neuropatie genitourinară
— disfuncție vezicală
— disfuncție sexuală
d. neuropatie gastrointestinală
— atonie gastrică
— atonie veziculară
— diaree
e. neuropatie cardiovasculară
f. hipoglicemii nesesizate (hypoglycemic unawareness)

B. Neuropatia focală
1. Mononeuropatie
2. Mononeuropatia mai multor plexuri nervoase
3. Plexopatie
4. Radiculopatie
5. Neuropatia nervilor cranieni

cranieni, plexurile nervoase brahiale sau lombosacrate (plexopatie) sau rădăcinile nervoase (radiculopatie). Este rar întâlnită cu o frecvență mai mare la persoanele vârstnice. Împreună cu polineuropatia senzitivomotorie distală și simetrică, neuropatia focală este cunoscută sub denumirea de *neuropatie diabetică periferică.*

Instalarea neuropatiei diabetice se datorează persistenței cronice a hiperglicemiei. Întrucât sistemul nervos nu necesită insulină pentru pătrunderea intracelulară a glucozei, aceasta din urmă se acumulează în

Scanned with OKEN Scanner

celulele nervoase în cantități care reflectă nivelul glicemic. O parte din glucoza existentă este metabolizată pe calea „poliol" (nu necesită insulină), prin intermediul aldozo-reductazei, la sorbitol. Acesta se acumulează în celule și duce la scăderea concentrației de mioinozitol, ceea ce diminuă activitatea Na/K-ATPazei. Consecința imediată o reprezintă acumularea intracelulară a sodiului. Hipernatremia intracelulară se însoțește le tumefierea nodală a filetelor nervoase, disjuncție axoglială cu demielinizare paranodală, pierderea canalelor de sodiu și reducerea conducerii nervoase. Pe lângă modificările menționate, se produc alterări ale microcirculației endoneriumului (îngroșarea membranei bazale, tumefierea și proliferarea endotelială, hiperagregarea plachetară) cu consecințe directe asupra transportului axonal pe care-l reduc. Se produce astfel atrofia axonală și scăderea secundară a conducerii nervoase. Când obstrucția vasculară este brutală, rezultă un infarct segmentar cu impotență funcțională consecutivă a regiunii nervoase interesate (ca în neuropatia focală). Zona infarctizată este posibil să se recanalizeze și astfel să se înlăture (cel puțin parțial) deficitul nervos constituit. Subliniem că în patogenia neuropatiei diabetice factorul metabolic și vascular coexistă și se influențează reciproc. Cunoașterea mecanismelor de acțiune ale acestora este incompletă, însă prin elementele furnizate se oferă posibilitatea căutării țintite a unor soluții terapeutice în speranța întârzierii apariției și evoluției acestei complicații cronice.

TRATAMENTUL NEUROPATIEI DIABETICE PERIFERICE

Tratamentul neuropatiei diabetice periferice ridică numeroase probleme întrucât nu s-a găsit până în prezent o medicație eficace. Măsurile terapeutice sunt îndreptate spre echilibrarea metabolică a diabetului zaharat, încercarea stopării unor procese implicate în patogenia neuropatiei, combaterea durerii, tratamentul gangrenei neuropate, fizioterapie și kinetoterapie.

Optimizarea controlului glicemic deține un rol important în prevenirea, întârzierea apariției și ameliorarea neuropatiei diabetice periferice. Introducerea sistemului insulinic intensiv (pompa de insulină sau multiple injecții zilnice cu insulină), duce atât la ameliorarea netă a polinevritei senzitive cât și la o creștere a vitezei de conducere motorie și senzitivă. În condițiile în care diabetul zaharat a fost dezechilibrat mult timp, bolnavul prezentând valori glicemice medii de 250 mg%, sau mai mari optimizarea bruscă a curbei glicemice duce la producerea pe traiectul nervilor periferici a unor dureri extrem de violente, rebele la terapia antialgică convențională. Cauza acestor manifestări o reprezintă scăderea rapidă a glucozei extracelulare care nu se însoțește de o reducere paralelă a glucozei din structurile nervoase. Prin urmare, se crează o diferență de osmolaritate între cele două sectoare care are drept consecință atragerea apei în celulele nervoase și distensia lor secundară. Fenomenul se însoțește de apariția durerii. Din aceste considerente optimizarea glicemică la bolnavii aflați mult timp pe valori glicemice ridicate, trebuie obținută treptat, evitându-se astfel instalarea manifestărilor nevralgice.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul patogenic este încă controversat, existând studii care confirmă sau infirmă eficiența acestei terapii. Cele mai multe cercetări s-au făcut asupra inhibitorilor aldozo-reductazei și mioinozitolului.

Potențialul lor benefic este apreciat ca fiind posibil mai mare în condițiile administrării în stadiile precoce ale instalării neuropatiei diabetice.

• *Inhibitorii aldozo-reductazei* prin intervenția lor asupra acumulării de sorbitol, depleției de mioinizitol și depresiei Na—K—ATP-azei, constituie teoretic factori cu un considerabil potențial terapeutic. Totuși, dovada eficienței lor în practica clinică nu este constant prezentă. Susținătorii acestei grupe de medicamente din care au fost testate îndeosebi sorbinilul și tolrestatul afirmă că aceste produse întrerup degenerescența neuronală, cresc regenerarea filetelor nervoase, stabilizează funcția senzitivă prevenind ulcerația picioarelor, îndepărtează parestezиile, diminuă senzația dureroasă și conservă conducerea nervoasă. O parte considerabilă din studiile efectuate afirmă însă că deși se constată unele îmbunătățiri ale unor parametrii electrofiziologici și clinici, nu se observă efecte consistente asupra ameliorării neuropatiei diabetice.

• *Mioinozitolul* este administrat în scopul refacerii stocurilor deficitare în acest produs din structura neuronală. Rezultatele obținute arată că uneori se obțin ameliorări clinice ale suferinței neuronale, dar fără expresie electrofiziologică (se folosesc 1,5 g Mioinozitol/zi) deși cele mai multe studii nu confirmă aceste efecte benefice. De dată relativ recentă la noi în țară s-a introdus un produs fitoterapic numit Neuromion în a cărui compoziție se găsește și mioinozitol. Se pare că în combinație cu celelalte componente terapeutice ale medicamentului (acizi grași polinesaturați, substanțe antioxidante, flavonoizi, antociani, vitamine, oligominerale, calciu, fosfor și magneziu) mioinozitolul dă rezultate mai bune întrucât sunt interceptate principalele căi dismetabolice implicate în instalarea neuropatiei metabolice. Experimental s-a demonstrat că toate principiile bioactive menționate, prezente în cantitate mare în neuromion participă la procesul de refacere neuronală. Pe de altă parte, compusul biguanidic din păstăile uscate existente în acest medicament induce efecte antidiabetice prin creșterea utilizării periferice a glucozei. În primele două luni de tratament din acest produs se dau câte 2 comprimate de 3 ori pe zi, urmând a se lua ulterior 1 comprimat de 3 ori pe zi.

• *Gangliozidele* reprezintă un complex de sialoglicolipide, existente în concentrații mari în țesutul nervos. Ele inițiază dendritogeneza și stimulează refacerea filetelor nervoase după alterarea acestora. Deși nu există dovezi directe că metabolismul gangliozidelor ar fi alterat în diabetul zaharat, folosirea acestor substanțe se arată utilă prin ameliorarea parametrilor electrofiziologici și îndepărtarea anumitor simptome specifice neuropatiei diabetice. Utilizarea acestor substanțe pe scară largă reprezintă o perspectivă terapeutică de viitor.

• *Acidul gama-linolenic* ameliorează conducerea nervoasă, probabil prin normalizarea metabolismului acizilor grași esențiali derivați din acidul linoleic. Acest produs se adaugă ca supliment în ratia alimentară. Studiile făcute până în prezent asupra acidului gamalinolenic sunt limitate fiind necesare pentru aplicabilitatea practică evaluări clinice extinse pe mari loturi populaționale.

Scanned with OKEN Scanner

• *Vitaminele din grupul B* și îndeosebi tiamina, piridoxina și vitamina B-12, întrucât se asociază într-un număr de cazuri cu neuropatia diabetică au fost folosite empiric în speranța ameliorării metabolismului neuronal, la toți bolnavii cu neuropatie diabetică. Studiile întreprinse infirmă substratul biochimic al deficitului tiaminic în patogenia neuropatiei diabetice iar în cazul piridoxinei, nu s-a constatat nici o ameliorare semnificativă prin utilizarea acestei vitamine. Unele efecte favorabile s-au obținut prin administrarea ciancobalaminei fără a se putea însă contura dacă terapia cu vitamina B_{12} este într-adevăr utilă în terapia neuropatiei diabetice.

• *Ameliorarea circulației vasa-nervorum* poate fi încercată prin folosirea unguentului cu nitroglicerină 2% pe zonele dureroase cât și prin administrarea de antiagregante pe cale orală : dipiridamol 150—225 mg și aspirină 40 mg pe zi (în doze mari se inhibă prostaglandinele cu efect vasodilatator).

Combaterea durerii ce însoțește neuropatia diabetică hiperalgică implică în primul rând excluderea altor factori ce pot favoriza precipitarea și agravarea durerii (anumite medicamente, alcoolul etc.). De asemenea, dacă durerea este exacerbată prin optimizarea controlului glicemic instituit rapid, se revine la glicemii ușor mai ridicate, urmând ulterior a se echilibra treptat diabetul la parametrii cât mai apropiați de normal.

Tratamentul se începe cu antialgice simple de genul Aspirinei, Codeinei fosforice, Paracetamolului administrate separat sau în asociație (ex. Codeină fosforică + Paracetamol). Dacă bolnavul prezintă și crampe musculare se adaugă Diazepam sau sulfat de chinină. În cazul neameliorării simptomatologiei după 2—3 săptămâni de tratament, se introduce imipramina (Antideprin) un antidepresiv triciclic, cu efecte sedative slabe. Acest produs ca și celelalte medicamente din categoria agenților triciclici, îndepărtează durerea prin modularea activității fibrelor nociceptive C și a receptorilor acestora. În plus, depresia se asociază durerilor cronice, exacerbându-le, acesta constituind un motiv în plus de prescriere a antidepresivelor triciclice. Imipramina se administrează în doze de 50 mg ce pot fi crescute treptat pentru atingerea unor rezultate mai bune până la 150 mg/zi.

In cazul în care se constată intoleranță la Imipramină (senzația de uscăciune a mucoasei bucale, vertij, dificultăți de vorbire) se prescrie Mianserin 30 mg/zi, doză ce poate fi crescută până la 90 mg/zi. Dacă Imipramina este tolerată parțial, atunci aceasta este substituită cu Amitriptilină 50—150 mg/zi asociată sau nu Fenotiazinelor (Clorpramazină 50—100 mg/zi sau Flufenazină 1—3 mg/zi). Rezultate foarte bune se obțin prin combinarea analgezicelor simple cu antidepresivele triclicice, la care se pot adăuga fenotiazine (îndeosebi Flufenazină). Dacă ameliorarea durerii nu se obține după terapia indicată se recurge la administrarea de Clonazepam 0,5—3 mg/zi.

Dintre preparatele magistrale, rezultate bune în neuropatia hiperalgică a dat următorul preparat : Rp. Amidopirin 0,30 g, Algocalmin 0,25 g, Paracetamol 0,20 g, Meprobamat 0,20 g, Codeină fosforică 0,02 g — pentru 1 cașetă — se folosesc trei cașete pe zi.

Menționăm că în cazul amiotrofiei și/sau cașexiei diabetice neuropate, ce se instalează în parte datorită asocierii durerii cu depresia (cu

Scanned with OKEN Scanner

repercusiuni asupra apetitului), alături de îmbunătățirea controlului glicemic, administrarea amitriptilinei cu flufenazina se dovedește utilă.

Îndepărtarea simtomatologiei dureroase mai poate fi realizată prin utilizarea perfuziilor cu xilină, al căror efect antialgic persistă însă doar pentru o scurtă durată de timp după întreruperea administrării. La nevoie perfuziile pot fi repetate. Întrucât această modalitate terapeutică care nu este confortabilă pentru bolnav, dacă dispunem de analogul oral al xilinei numit Mexiletin, îl administrăm în doze de 200 mg de 3 ori pe zi. Eficiența sa este persistentă prin repetarea dozelor la intervale egale de timp. Dacă produsele menționate anterior se dovedesc în timp ineficace, se poate recurge la Fenitoin, Carbamazepin și Levomepromazin. Fenitoinul reduce excitabilitatea fibrelor nervoase stabilizând membranele neuronale prin micșorarea influxului de sodiu și calciu (în repaus și în timpul depolarizării) și a efluxului de potasiu (în timpul repolarizării). Consecutiv se produce inhibiția procesului de depolarizare și a generării potențialului de acțiune iar descărcările repetitive sunt limitate. Cum fenomenele dureroase din neuropatia hiperalgică se presupun a fi produse prin creșterea descărcărilor repetative a biocurenților, justifiecare utilizării Fenitoinului pare îndreptățită. Se recomandă a fi prescris în doze de 100 mg/zi ce pot fi crescute până la 200—300 mg/zi. Se reușește astfel îndepărtarea manifestărilor dureroase la 60—85% din cazuri. Dacă răspunsul favorabil nu se obține după 10 zile, se întrerupe administrarea Fenitoinului. Carbamazepina (Tegretol, Stazepin, Finlepsin) are o acțiune similară cu a Fenitoinului. Se administrează zilnic, crescând progresiv dozele de la 200 mg/zi până la 800 mg/zi. Levomepromazinul are o eficiență probată la doze de 50—100 mg. Datorită hipotensiunii pe care o produce, trebuie evitat la bolnavii cu hipotensiune ortostatică asociată. Efectul antialgic al Levomepromazinului este potențat de asocierea Amitriptilinei în doze de 50—75 mg/zi.

Se poate recurge și la antialgice locale ca unguentul cu xilină 2—5% sau la Capsaicin, component natural derivat din ardeiul roșu.

O atenție deosebită trebuie acordată recăpătării echilibrului psihic, motiv pentru care recomandările psihologice sunt introduse în gama arsenalului terapeutic.

Tratamentul gangrenei neuropate este redat în cadrul capitolului destinat gangrenei diabetice.

Fizioterapia și kinetoterapia își dovedesc utilitatea îndeosebi în amiotrofia diabetică. Se recurge la băi calde, masaj, ionizări, ultrascurte, exerciții de tonifiere a musculaturii scheletice etc.

TRATAMENTUL NEUROPATIEI DIABETICE VEGETATIVE

Neuropatia diabetică vegetativă este dificil de tratat, neexistând până în prezent modalități terapeutice care să ducă la reversibilitatea leziunilor instalate sau la împiedicarea evoluției acestora. Unele rezultate favorabile au fost obținute prin ameliorarea controlului glicemic, utilizarea inhibitorilor aldozoreductazei și neuromionului. În cele ce urmează prezentăm principalele tulburări legate de alterarea funcției vegetative prin neuropatia diabetică și soluțiile terapeutice actuale.

Funcționarea anormală a pupilelor este datorată afectării mai ales a inervației simpatice cu conservarea în bună măsură a celei parasimpatice.

Scanned with OKEN Scanner

Acest lucru face ca pupila să nu se dilate suficient (prin efectul miotic al parasimpaticului) și să împiedice acomodarea bolnavului la întuneric. Asupra acestei disfuncționalități vegetative nu există nici o terapie specifică. Bolnavii trebuie sfătuiți să aștepte o perioadă de timp mai îndelungată pentru acomodare în momentul în care trec brusc în încăperi slab luminate și să conducă cu atenție în cursul nopții.

Disfuncția sudorală se manifestă sub forma anhidrozei distale și sudorației indusă de unii stimuli gustativi.

Anhidroza distală se instituie insidios la extremitățile inferioare (risc de fisurare a tegumentelor prin scăderea elasticității cutanate și de apariție a gangrenei neuropate și/sau infecțioase) și se asociază cu o transpirație compensatoare la nivelul trunchiului și a feței. Terapia se rezumă la prevenirea expunerii la temperaturi ridicate și la hipertermie (la care acești bolnavi sunt predispuși) condiții în care se accentuează în mod neplăcut sudorația din jumătatea superioară a corpului.

Sudorația impusă de unii stimuli gustativi, se manifestă prin transpirație intensă a feței după ingestia anumitor alimente (în mod particular al brânzeturilor). Deși tulburarea nu prezintă nici un fel de risc, ea este neplăcută pentru bolnav. Pentru combaterea acestei sudorații, efecte favorabile au fost obținute cu ajutorul medicației anticolinergice (ex. propantelin, poldinmetilsulfat).

Disfuncția vezicii urinare se manifestă în faza inițială prin diminuarea până la dispariție a senzației de urinare și scăderea frecvenței micțiunilor. Acest lucru este datorat afectării inervației vezicale aferente. În condițiile menționate, bolnavii cu un dezechilibru metabolic prelungit al diabetului zaharat pot avea senzația că prin micșorarea poliuriei și nicturiei evoluția diabetului este bună.

Instalarea infecțiilor urinare (favorizate de reducerea anormală a numărului de micțiuni) de cel puțin 2 ori pe an atrage atenția în condițiile scăderii frecvenței micționale a unei posibile afectări a inervației aferente a vezicii urinare. Explorările cistometrice pot confirma alterarea senzației de urinare a acestor bolnavi. În aceste condiții pacienții trebuie sfătuiți să urineze la fiecare 4 ore, chiar dacă senzația micțională este diminuată sau absentă. Pe măsură ce afectarea inervației vegetative devine mai pronunțată, se constată alterarea parasimpatică în discrepanță cu cea simpatică care este aparent conservată. Consecința imediată o reprezintă scăderea forței de contracție a peretelui vezical, ceea ce impune bolnavului un efort micțional suplimentar. Fenomenul predispune de asemenea la infecții urinare. Terapia acestei situații se face cu un agonist parasimpatic numit betanecol (10—30 mg×3/zi) sau în cazurile mai severe prin scăderea rezistenței sfincteriene prin rezecția celui intern (continența urinară este menținută cu ajutorul sfincterului extern). Se poate recurge și la menținerea unei sonde urinare permanente, schimbată periodic, însă riscul infecțiilor urinare crește foarte mult, chiar dacă bolnavul se află sub protecție de antibiotice. Foarte rar apare afectarea sistemului nervos simpatic al vezicii urinare, ceea ce duce la incontinență urinară. Se recurge în aceste condiții la diverse măsuri urologice ce nu sunt însă lipsite de riscuri.

Disfuncția sexuală se întâlnește la aproximativ 50% din bărbații diabetici și la 30% din femeile diabetice. Sistemul nervos vegetativ simpatic este responsabil de instalarea orgasmului și ejaculării, iar cel parasim-

Scanned with OKEN Scanner

patic, de erecție și lubrefierea vaginală. În diabetul zaharat disfuncția sexuală se instalează ca urmare a afectării în special a sistemului nervos parasimpatic. Descreșterea lubrefierii vaginale duce la atrofia pereților vaginali și la dispareunie. În astfel de situații se recurge la folosirea de lubrefianți vaginali (ex. creme cu estrogen). La bărbați, afectarea parasimpatică duce la erecție incompletă sau la lipsa erecției. Tratamentul constă în injectarea unor substanțe farmacoterapice în penis, recurgerea la yohimbină, aparate de sucțiune și proteze.

Injectarea a 30 mg de papaverină și 1 mg de fentolamină în corpii cavernoși (prin rețeaua vasculară densă substanțele administrate difuzează rapid în întreg corpul penian) mărește fluxul sanguin în penis ducând la tumescența și rigiditatea sa. Injectarea în corpul penian se face cu o seringă având un ac subțire asemănător celui cu care se introduce subcutanat insulina. După injectare, locul administrării este masat riguros. Când tumefierea apare, la baza penisului, se pune circular o bandă cauciucată compresivă (gen garou) pentru a împiedica întoarcerea venoasă și trecerea în circulația sistemică a substanțelor injectate. Se asigură astfel o erecție pe o durată de 0,5—2 ore. Este important ca după consumarea actului sexual, banda compresivă să fie îndepărtată imediat. Prin această manevră se permite spermei ejaculate să pătrundă în canalul vaginal și să permită procreerea. De asemenea, se favorizează detumescența peniană. Dacă totuși durata erecției este mai mare de 2 ore, pacientul este sfătuit să recurgă la terapia cu epinefrină (sub recomandare și supraveghere medicală) pentru a evita priaprismul. Dacă tratamentul cu epinefrină se dovedește ineficient, se ajunge în situații dramatice chiar la producerea unei sângerări la nivelul corpilor cavernoși pentru retragerea tumefierii peniene.

Yohimbina, este un blocant α_2-adrenergic care mărește fluxul sanguin în corpul penian, ducând la tumescența și rigiditatea acestuia. Se pare că este utilă îndeosebi celor care concomitent cu afectarea neuropată au alterată ușor circulația peniană (în cadrul angiopatiei diabetice). Intrucât induce creșterea presiunii arteriale, folosirea sa necesită supravegherea de aproape a valorilor tensionale.

Aparatele de sucțiune (aspirație) sunt prezente astăzi într-o gamă comercială diversă. Penisul este introdus într-un cilindru ce se fixează strâns de perineul bolnavului. Printr-o pompă manuală se realizează în cilindru o presiune negativă care aspiră sângele în penis și duce la tumefierea sa. Apoi se pune la baza penisului o bandă elastică pentru a împiedica întoarcerea venoasă și a menține astfel penisul în stare de erecție. Metoda este suficientă pentru a favoriza realizarea unui act sexual, însă menținerea benzii elastice compresive nu permite spermei să pătrundă intravaginal, ceea ce face procreația imposibilă.

Protezele peniene folosite în prezent sunt relativ diverse : semirigide, flexibile, gonflabile etc. Cele semirigide sunt dispozitive simple, necostisitoare, ce necesită intervenție chirurgicală relativ simplă pentru implantare. Dezavantajele constau în erecție permanentă și mai puțin naturală decât cu alte dispozitive protetice.

Aparatele flexibile au avantajul față de cele semirigide că pot fi îndoite după terminarea actului sexual, evitând astfel situațiile neplăcute de păstrare permanentă a erecției.

Scanned with OKEN Scanner

Dispozitivele gonflabile oferă mai multe avantaje : erecțiile sunt controlabile, tumefierea se face atât în lungime cât și în grosime, decongestia între erecții este totală. Dezavantajele acestei protezări constau în prețul ridicat și efectuarea unei intervenții chirurgicale mai complicate.

Un alt aspect al disfuncției sexuale la bărbați îl reprezintă ejacularea retrogradă. Ea apare datorită alterării inervației simpatice eferente care în mod normal coordonează simultan închiderea sfincterului vezical intern și relaxarea celui extern în timpul ejaculării. Fenomenul este însoțit de infertilitate. Aceasta poate fi tratată prin administrarea de simpatomimetice sau însămânțarea artificială din sperma existentă în urina post-coitală.

Neuropatia vegetativă gastrointestinală se manifestă sub forma dischineziei esofagiene, atoniei gastrice, atoniei veziculei biliare, constipației sau diareei.

• *Dischinezia esofagiană* se manifestă prin încetinirea tranzitului esofagian, alterarea peristalticii esofagiene și favorizarea refluxului gastroesofagian. Tratamentul constă în administrarea de Metoclopramid 10 mg×3 ori pe zi, cu 30 de minute anteprandial și antiacide (când predomină pirozisul datorat refluxului gastroesofagian). Se poate recurge și la prochinetice mai noi (Cisaprid, Domperidonă etc.) prescrise în cure cronice. În refluxul gastroesofagian rezultate bune se obțin și cu S-adenozilmetionină (400 mg/zi i.v.).

• *Constipația* este cea mai comună manifestare a disfuncției gastrointestinale survenită pe fond neuropat. Terapia ei nu necesită măsuri speciale, recurgându-se la suplimentarea dietei cu fibre alimentare, administrarea de laxative etc.

• *Atonia gastrică* se suspicionează ori de câte ori la un diabetic cu o vechime a bolii de peste 10 ani, apare anorexia, senzația de greață, de plenitudine, sațietate rapidă, dificultăți în echilibrarea glicemică (retenția alimentelor în stomac fără a se păstra evacuarea lor ritmică duce la tulburări de absorbție care nu pot fi anticipate pentru a se modifica corespunzător ritmul și doza de insulină).

Examenul radiologic tranșează diagnosticul. Tratamentul constă în asigurarea unor mese mici și dese, asociate administrării de metoclopramid 10 mg×3 pe zi (cu 30 de minute înainte de mesele principale). Inițial, este preferabil a se folosi forma injectabilă a metoclopropamidului până ce funcția gastrică începe să-și refacă și să asigure absorbția adecvată a tratamentului oral. Dacă rezultatele nu sunt cele scontate, se adaugă Betanecol (agonist parasimpatic) în doze de 10—30 mg cu 30 de minute înainte de mesele principale. Asocierea menționată nu este însă lipsită de riscuri putând apare simptome extrapiramidale. Menționăm că prin controlul optim al diabetului zaharat în unele situații se poate ajunge la administrarea discontinuă a Metoclopramidului. În afara acestui medicament se poate recurge la Domperidonă (Motilium), un antidopaminergic periferic, care are o eficiență sporită față de Metoclopramid. Rezultate foarte bune se obțin și cu Cisaprid, un prochinetic introdus relativ recent.

• *Atonia veziculei biliare* beneficiază de terapia cu Metoclopramid.

• *Diareea diabetică* se caracterizează prin scaune diareice frecvente (10—20 pe zi), diaree nocturnă, incontinență fecală și volum fecal mai mare de 300 g/zi. Tratamentul se începe cu antibiotice cu spectru larg

Scanned with OKEN Scanner

(Ampicilină, Tetraciclină, Metronidazol) pentru a combate înmulțirea bacteriană excesivă, favorizată de atonia colonică. Multiplicarea bacteriană anormală reprezintă cea mai frecventă cauză a instalării diareei la diabetici. Dacă nu se obține nici o ameliorare după antibioterapie, se administrează chelatori biliari (ex. colestiramină). Aceștia împiedică acțiunea peristaltogenă a sărurilor biliare evacuate intestinal între perioadele alimentare datorită tulburărilor de funcționalitate a veziculei biliare (afectată de neuropatia vegetativă). Dacă nici prin aceste modalități nu se diminuă numărul scaunelor se recurge la codeină (are efect direct de inhibare a peristalticii intestinale; se dă în doze de 15—60 mg/zi codeină fosforică sau tinctură de codeină 0,3—0,6 ml de 2—3 ori pe zi), carbonat de calciu, clonidină (efectul său s-ar explica prin contrabalansarea unei deficiențe a receptorilor alfa-2 adrenergici); sau loperamid (Imodium, câte 2 capsule pe zi, putându-se crește la nevoie până la 6 pe zi). În cazurile severe s-a propus folosirea de difenoxilat (substanța sintetică înrudită cu meperidina și care se găsește în comerț sub formă de Lamotil). El inhibă puternic peristaltica intestinală însă trebuie prescris cu prudență la cei ce prezintă asociat diabetului afecțiuni hepatice severe, întrucât precipită coma hepatică.

Hipoglicemiile nesesizate („hypoglycemic unawareness") apar prin afectarea sistemului nervos vegetativ răspunzător de inervația glandelor medulosuprarenale, care nu mai permite în caz de reducere critică a glicemiei un răspuns adrenergic corespunzător și, sesizat de bolnav prin transpirație, tahicardie etc. La această categorie de bolnavi, menținerea unui control glicemic cât mai apropiat de normal este periculos, întrucât se pot instala, în anumite situații (ex. efort fizic, neadministrarea la timp a hidraților de carbon, consumul lor în cantități insuficiente etc.) hipoglicemii deloc sesizabile cu potențial de evoluție spre coma hipoglicemică. Bolnavii trebuie să-și măsoare cât mai frecvent glicemia pentru a-i detecta tendința la scădere sub nivelul critic și a evita episoade hipoglicemice. Familia, prietenii, colegii de muncă trebuie informați asupra celor mai fine semne și simptome ale hipoglicemiei și învățați cum să intervină terapeutic (inclusiv recurgând la injecții cu glucagon). Cel mai bun control metabolic ce poate fi obținut fără risc hipoglicemic reprezintă principalul scop terapeutic la acești bolnavi.

Hipotensiunea ortostatică se caracterizează prin scăderea sau absența eliberării în circulația sanguină a norepinefrinei în momentul ridicării în picioare a bolnavului. Consecința o reprezintă reducerea mai mult sau mai puțin marcată a tensiunii arteriale, ceea ce se însoțește de stare de slăbiciune, ameteli, tulburări de vedere și uneori sincopă. Măsurile terapeutice sunt multiple, dar nu întotdeauna au efectele scontate. În primul rând bolnavul trebuie să doarmă pe un pat al cărui cap să fie cu câțiva centimetri mai ridicat decât baza sa. De asemenea, pacientul trebuie să poarte îmbrăcăminte antigravitațională iar în lipsa acesteia izmene sau colanți strânși pe corp. Dieta va fi bogată în sare (crește volemia). Se administrează Mincortid (mineralocorticoid cu eficiență terapeutică minoră 0,005 g la 2 zile i.m.) sau fludrocortizon (mineralocorticoid puternic, administrat în doze de 0,1—0,3 mg/zi oral). Se poate recurge de asemenea la spray cu Neosynefrin, la Etilefrin (1/2—1 comprimat×3/zi), Praxinor (combinație de teodrenalină 0,005 g cu cafeină 0,100 g; se dau 3—4 comprimate pe zi) și Heptamyl (conține heptaminol; se dau 30—50 picături de 3 ori pe zi).

Scanned with OKEN Scanner

GANGRENA DIABETICĂ

Gangrena diabetică este o complicație a diabetului zaharat, caracterizată prin apariția necrozei, consecutivă modificărilor de irigație sangvină și de troficitate nervoasă (cu predominanța unora sau altora), cărora li se suprapune uneori infecția. Ea este localizată cel mai frecvent la nivelul membrelor inferioare. Datorită factorului major implicat în declanșarea gangrenei diabetice, aceasta se împarte în trei forme clinice : predominant ischemică ; predominant neuropată și predominant infecțioasă. Se întâlnește la 5—20% din totalul diabeticilor, fiind cu atât mai frecventă cu cât etatea bolnavilor este mai înaintată.

Gangrena diabetică predominant ischemică, este tipul de gangrenă cel mai des întâlnit la diabetici. În imensa majoritate a cazurilor se instalează la nivelul picioarelor. Ea reprezintă una dintre formele de manifestare ale macroangiopatiei diabetice (vezi macroangiopatia diabetică).

Îngustarea ateromatoasă a calibrului arterial peste un anumit nivel (> 75%) determină reducerea fluxului sangvin și a posibilităților de nutriție a țesuturilor periferice. Această micșorare a calibrului arterial se face prin intermediul plăcilor ateromatoase, proeminente în lumenul vascular, prin ulcerarea și tromboza consecutivă a acestora și prin hemoragie subintimală. Se favorizează astfel apariția gangrenei diabetice predominant ischemică. Se pare că, în reducerea capacității de irigare a țesuturilor, intervine și afectarea sistemului microcirculator arteriolar și capilar. Acesta prezintă modificări evidente ce perturbă schimburile nutritive dintre sânge și lichidul interstițial. Astfel se constată îngroșarea membranei bazale capilare, hiperplazia pericitelor (dintre endoteliu și membrana bazală) și depunerea de hialin în peretele capilar, fenomene ce reduc până la obstrucție lumenul vascular. Organismul caută să suplinească hipoxia creată prin proliferarea de neocapilare. Deși numărul acestora este ridicat, diametrul vascular este diminuat, consecința fiind apariția de tulburări cu implicații asupra oxigenării și nutriției tisulare. Fenomenul explică apariția hiperemiei în fazele incipiente ale gangrenei ischemice, la care contribuie și vasodilatația creată de afectarea sistemului nervos simpatic periferic prin neuropatia diabetică. Pe măsură ce gradul de ischemie avansează, procesele compensatorii locale ale țesutului afectat devin ineficiente și se instalează hipoxia severă, căreia i se adaugă acumularea produșilor de catabolism ce nu mai pot fi drenați eficient dintr-un teritoriu hipoirigat. Reducerea drastică a aportului de oxigen și drenarea ineficientă a produșilor toxici de metabolism duc la mortificarea țesutului interesat. Dacă intervenția terapeutică se face în timp util, fazei de mortificare îi urmează faza de eliminare naturală a țesuturilor necrozate și, ulterior, cea de regenerare. Prin proliferarea țesutului granulomatos se produce o vindecare cu cicatrice.

Gangrena diabetică predominant neuropată se instalează mai ales la nivelul membrelor inferioare. Ea se constituie ca urmare a proceselor degenerative ce afectează sistemul nervos periferic, apărute datorită dezechilibrului metabolic prelungit la care sunt supuși unii diabetici (pentru detalii, vezi : neuropatia diabetică).

Urmarea acestuia o reprezintă alterarea morfofuncțională a sistemului nervos vegetativ și somatic. Într-o etapă inițială se observă supresia

Scanned with OKEN Scanner

secreției sudorale la nivelul extremităților inferioare (prin neuropatia diabetică simpatică). Drept urmare, pielea își pierde parțial elasticitatea, devine uscată, răspunzând cu greu solicitărilor mecanice la care este supusă. O primă consecință asupra integrității cutanate o constituie apariția fisurilor care pot fi punctul de plecare al ulcerațiilor ulterioare. Dispariția sensibilității tactile și termoalgice urmează — de regulă — în ordine cronologică, afectarea simpatică. Acest lucru explică faptul că unii diabetici cu neuropatie se prezintă cu arsuri la picioare, după ce și le-au introdus în apă fierbinte, sau și-au așezat tălpile foarte aproape de soba fierbinte ori de radiatorul electric încins. Chiar mersul pe nisipul fierbinte al plăjii, prin faptul că senzația de arsură sau durere nu este percepută, duce la necroza zonelor expuse. Același lucru se poate întâmpla prin călcarea accidentală pe pietre colțuroase, nesesizarea frecării produse de încălțarea unei perechi de pantofi noi, strâmte sau a microtraumatismelor de altă natură etc. Reducerea sau dispariția sensibilității proprioceptive (de la nivelul mușchilor, tendoanelor, oaselor, articulațiilor, aponevrozelor) duce la modificarea echilibrului existent între diferitele componente articulare. Drept urmare se instalează dezorganizarea raporturilor interosoase și modificarea tonusului ligamentelor. La unii bolnavi, la nivelul extremității inferioare, arcul plantar longitudinal se aplatizează, permițând contactul mecanic, neelastic, al piciorului cu solul în timpul mersului. Apar puncte de presiune anormale, care produc compresiuni cutanate vicioase și favorizează instalarea de ulcere perforate. Scăderea efectului neurotrofic face ca în acele zone de maximă solicitare să se asocieze și o reducere a stratului de grăsime subcutanat, ceea ce micșorează în mod vizibil amortizarea șocurilor mecanice. Traumatismele sunt resimțite mai puternic, putând determina, prin repetare, necroza zonelor afectate. Interesarea motorie a musculaturii membrelor inferioare și, îndeosebi, a labei piciorului, duce la atrofia progresivă a musculaturii interosoase, a flexorilor și extensorilor comuni ai degetelor, cu retracția acestora și dorsiflexia articulațiilor metatarsofalangiene. Se accentuează, pe această cale, dezorganizarea repartiției forțelor de presiune asupra piciorului și o supraîncărcare compresivă a pielii în dreptul articulațiilor metatarsiene. Într-un stadiu ulterior se poate instala atrofia diabetică, urmată de luxație sau chiar de fractură spontană. Evident că aceste fenomene nu fac decât să sporească riscul de lezare și mortificare a țesuturilor moi din zonele de impact. Cumularea factorilor amintiți face ca, în timp, să se instalezе gangrena diabetică predominant neuropată.

Gangrena diabetică predominant infecțioasă, este localizată ca și forma ischemică sau neuropată, mai ales la nivelul membrelor inferioare. Ea se dezvoltă, de cele mai multe ori, în urma unei infecții pe o plagă banală, situație mai frecvent întâlnită la diabeticii dezechilibrați metabolic și cu o igienă precară. Infecția se dezvoltă mai ușor pe terenul cu insuficiență vasculară și modificări trofice datorate neuropatiei. Reducerea fluxului circulator sangvin într-un anumit teritoriu scade numărul de fagocite și de anticorpi disponibili pentru eradicarea eficientă a unei eventuale agresiuni bacteriene. De asemenea, prin scăderea oxigenului la nivelul țesuturilor este favorizată dezvoltarea microorganismelor anaerobe, al căror potențial de agresiune poate fi extrem de violent. Neuropatia diabetică favorizează dezvoltarea infecțiilor prin scăderea efectului neurotrofic asupra țesuturilor și prin reducerea sudorației locale. Se înlesnește, astfel, apariția fisurilor cutanate pe unde populația bacteriană poate pătrunde

în organism. O parte din microbii pătrunși în țesuturile moi au un puternic efect angiotoxic. Ei produc obstrucția arteriolară și capilară de vecinătate, ceea ce mărește gradul de hipoxie locală. Se creează astfel condiții prielnice pentru dezvoltarea germenilor anaerobi. O parte din aceștia (bacteriodes), cât și unii stafilococi sunt capabili de a produce polimeri de polizaharide (glicocalix), care le cresc aderența la țesutul osos și îi fac extrem de rezistenți la acțiunea bactericidă a antibioticelor. Acest lucru se datorește faptului că glicocalixul înglobează microbii și-i apără de agresiunile externe. Se pare că tot glicocalixul intervine ca analiza bacteriologică a conținutului zonelor mortificate prin procesul infecțios să dea rezultate negative o lungă perioadă de timp.

Gangrena diabetică predominant infecțioasă este determinată, îndeosebi, de germeni aerobi gram-pozitivi (ex. stafilococul auriu, streptococul) sau gram-negativi (ex. enterobacter, pseudomonas), cât și de germeni anaerobi gram-pozitivi (peptococi) sau gram-negativi (bacteroides). O parte însemnată din gangrenele diabetice infecțioase cu caracter gazos nu sunt determinate, la diabetici, de *Clostridium perfringers*, decât într-o proporție foarte mică, cea mai mare parte a germenilor fiind alți anaerobi.

In fața agresiunii microbiene, diabeticii au o capacitate de apărare redusă. Acest lucru se datorează scăderii capacității de fagocitoză a leucocitelor cu 50% (evidentă, când glicemia depășește 250 mg%), alterării răspunsului limfocitar (când diabetul este dezechilibrat, dar reversibil când echilibrul metabolic se restabilește), și reducerii diapedezei polimorfonuclearelor prin barajul creat de îngroșarea membranei bazale capilare. Migrarea leucocitară spre focarul infecțios este îngreuiată și de prezența cetoacidozei. De aceea, printre cei mai expuși agresiunii bacteriene sunt diabeticii cu acidocetoză. O dată declanșată, gangrena infecțioasă tinde să se autoîntrețină, întrucât ea agravează cetogeneza diabeticului (prin stimularea eliberării de catecolamine și glucocorticoizi), ceea ce scade diapedeza leucocitară și capacitatea acestora de a fagocita. Un alt factor care intervine în constituirea gangrenei diabetice îl reprezintă sinteza defectuoasă a colagenului. Totodată, se produce glicozilarea neenzimatică a acestuia, care îl face mai greu remaniabil. Astfel cicatrizarea rănilor devine deficitară, permițând menținerea germenilor microbieni în contact mai prelungit cu țesuturile subcutanate. Gangrena diabetică infecțioasă poate fi rapid extensivă în suprafață și profunzime, descoperind planurile tendioase subiacente și difuzând mai ales în plantă. Ea are un caracter intens inflamator, producând o tumefacție importantă a zonelor interesate, ceea ce i-a adus și denumirea de gangrenă umedă. Interesarea țesutului osos dă naștere la osteomielită.

Tratament

Repausul la pat. Este necesar a fi păstrat o perioadă variabilă de timp. Dacă în gangrena diabetică ischemică mișcarea agravează durerea și produce compresiuni nocive asupra piciorului bolnav, în cea neuropată modificarea forțelor de presiune locale extind, prin compresiunea țesuturilor moi, aria gangrenoasă. În gangrena diabetică infecțioasă, durerea cât și pericolul diseminării mai rapide a infecției în organism impun, de asemenea, repausul la pat. Prezența durerii reprezintă și un factor psihic important, care îngreuiază procesul de vindecare. De aceea, atât timp cât se poate evita, reducerea mersului pe jos constituie un mijloc tera-

Scanned with OKEN Scanner

peutic adjuvant util. Aceasta nu înseamnă însă renunțarea completă la activitatea fizică, care poate avea repercusiuni negative asupra sănătății bolnavului (scăderea forței musculare, tromboflebită, decalcifiere etc). De aceea se execută mișcări de flexie ale piciorului pe gambă și ale acesteia pe coapsă. Exercițiile fizice nu sunt indicate în cazurile cu gangrenă extinsă sau infecțioasă.

Regimul dietetic și hidric. Este necesară o cantitate crescută de proteine, de minimum 1,5 g/kg-corp, pentru a compensa deficitul azotat care apare în gangrena diabetică. Administrarea lor în această proporție se face după o prealabilă investigare a funcției renale, cu care gangrena diabetică se poate asocia sau complica. Rația calorică zilnică la un normoponderal aflat în repaus la pat trebuie să se ridice la 2000 cal/zi. Ea se menține doar la 1 400—1 600 cal zilnic la persoanele cu un exces ponderal important. În cazul asocierii unei infecții concomitente, capabilă să dezechilibreze metabolic bolnavul și să genereze acidocetoză, dieta anticetogenă se impune de la sine. Acest lucru determină renunțarea completă la lipide, reducerea importantă a proteinelor și utilizarea predominantă a glucidelor (250—300 g/zi). Se folosesc predominant, sucuri de fructe și legume, compoturi, pireul de cartofi, laptele (500 ml), grișul, tăițeii și pâinea. După dispariția cetonuriei, se introduc, treptat, lipidele și proteinele, în cantitățile impuse de starea fiziologică a bolnavului și greutatea sa corporală. Hidratarea are o importanță deosebită în gangrena diabetică, întrucât, atunci când este corectă, ea permite eliminarea unor cantități suplimentare de toxine (resorbite din focarul de necroză tisulară) din organism. Acest lucru este esențial mai ales în forma infecțioasă, permițându-se totodată compensarea pierderilor hidrice provenite prin creșterea temperaturii. În cazul asocierii cetoacidozei se preferă folosirea apelor minerale alcaline.

Măsuri terapeutice comune formelor de gangrenă diabetică. *Normalizarea echilibrului metabolic al diabetului zaharat.* Indiferent de forma de gangrenă diabetică, obținerea unui echilibru metabolic cât mai bun este esențială pentru înlesnirea celorlalte acte terapeutice. În general, se recomandă trecerea pe 3—4 prize de insulină cristalină sau insulină înalt purificată cu acțiune rapidă. Unii autori susțin obținerea de rezultate bune în gangrena diabetică incipientă prin controlul adecvat al glicemiei numai cu hipoglicemiante orale sau chiar numai cu dietă. În cazul în care se impune amputația, pentru cele minore bolnavul poate rămâne pe tratamentul anterior operației, dacă echilibrul metabolic este asigurat în bune condiții. În amputațiile majore se impune trecerea pe 4 prize de insulină rapidă. De asemenea, prezența infecției obligă întotdeauna la introducerea insulinei cu acțiune rapidă.

Stimularea proceselor reparatorii tisulare. Se recomandă, în acest sens, utilizarea de anabolizante ca: decanofort (1—2 f la 2 săptămâni) sau naposim (1 mg/zi în 2 prize), substanțe energizante (fosfobion 1—2 f/zi i.m.), vitaminoterapie cu rol trofic și stimulator pentru lupta antiinfecțioasă (vitamina A—forte, câte 1 cps./zi, vitamina E—forte 300 mg/zi, vitamina C — 0,3—0,6 g/zi, vitamina B_6 0,5—1 g/zi).

Combaterea infecției locale. În fiecare gangrenă diabetică există un grad de infecție mai mult sau mai puțin exprimat. Tratarea ei la timp și în mod corect ocupă un loc deosebit în prognosticul bolii. Fără a se stăpâni infecția este imposibilă vindecarea, imposibilă evitarea amputației.

Scanned with OKEN Scanner

Antibioterapia se aplică conform rezultatelor obținute de pe antibiogramă. În general, se pare că flora de contaminare cel mai frecvent întâlnită în gangrena diabetică este sensibilă la Tetraciclină, Vibramicină, Cloramfenicol, Ampicilină, Gentamicină, Kanamicină și Eritromicină. Se începe cu doze de atac menținute timp de 5—7 zile, după care doza zilnică poate fi redusă. Dacă după 3 zile de antibioterapie nu se observă tendința la retrocedare a infecției, atunci tratamentul trebuie reconsiderat (schimbarea antibioticului sau folosirea de asociații de antibiotice). Acest lucru se poate datora faptului că germenii, deși pot fi sensibili la un anumit antibiotic, capacitatea de penetrare a acestuia în zonele afectate este greoaie sau practic nulă. De aceea, în practica medicală, cantitățile zilnice sunt mai mari decât dozele obișnuite folosite pentru celelalte infecții microbiene. Un accent deosebit trebuie pus și asupra fungicidelor, dată fiind frecvența ridicată a contaminării gangrenei diabetice de către micoze. Se recomandă utilizarea unor pulberi de antimicotice (micostatin etc).

Combaterea durerii. Aceasta se adresează mai ales gangrenei diabetice predominant ischemice și celei infecțioase. Întrucât durerea reprezintă o reacție subiectivă greu suportată de către bolnav, care, în anumite condiții poate agrava evoluția locală a gangrenei diabetice, se recomandă utilizarea de pentazocin (fortral), 50—100 mg pe doză × 3—4 ori pe zi, per os sau 30 mg/la 4 ore, i.m. sau s.c. și amestecuri litice (ex. Clorpromazin + Paracetamol + Codeină fosforică). Uneori se impune chiar folosirea de opiacee (Mialgin, 1—3 f/zi i.m. sau s.c.).

Reducerea procesului inflamator. Scăderea intensității reacției inflamatorii este impontantă atunci când amploarea acestui fenomen depășește anumite limite. Se realizează astfel reducerea gradului de hipoxie (edemul îngreuiază transfenul oxigenului spre celule) și se micșorează amploarea fenomenelor algice (prin inhibiția elaborării de prostaglandine). Se recomandă utilizarea de antiinflamatorii nesteroidice (îndeosebi fenilbutazona) care, spre deosebire de cele steroidice, nu îngreuiază procesul de cicatrizare.

Tratamentul local. Întrucât evoluția gangrenei diabetice spre cicatrizare este lungă și necesită săptămâni sau luni de tratament, terapia locală are un rol cu totul deosebit în obținerea unor rezultate cât mai bune. Orice aplicare locală trebuie să fie neiritantă și necitotoxică. Se interzice utilizarea de unguente, de comprese umede și a unguentelor anestezice, care, deși suprimă durerea, accelerează necroza. Plaga trebuie supravegheată zilnic de către chirurg, care trebuie să curețe, să elimine orice tendință la retenție de puroi, să așeze mici tampoane între degetele presate unul peste altul ca să nu apară noi ulcerații în spațiile interdigitale, să supravegheze tecile tendinoase, iar la nevoie, să intervină, din timp, la amputația unei falange sau unui deget, pentru ca astfel să reușească să conserve un picior, ce părea la început sortit amputației. Dacă tratamentul local este făcut necorespunzător, rezultatele sunt nefavorabile, în ciuda celorlalte eforturi terapeutice. După efectuarea intervențiilor chirurgicale minime, plaga se spală cu apă oxigenată, pentru a se obține curățirea ei rapidă. În scopul stimulării granulației și reepitelizării ulcerației se pot folosi pudrarea cu concentrate de eritrocite, utilizarea de Dianabol, amestecuri de antibiotice + hialuronidază + extract placentar etc. Debridarea crustei țesutului gangrenos facilitează vindecarea, dar nu este recomandabilă de făcut decât după o prealabilă perioadă de tratament local și antiinfecțios, după demarcația netă a gangrenei diabetice și după ate-

nuarea durerii de necroză. Țesutul distrus este eliminat cu blândețe. Uneori, în cazul gangrenei diabetice predominant ischemică, se pot folosi defibridări enzimatice, utilizând un amestec de streptokinază (100 000 u) și streptodornază (25 000 u) (varidase^{R}), dizolvat în 20 ml ser fiziologic. Amestecul se aplică, cu tifon, pe ulcerație și se schimbă la 12 ore. După eliminarea țesutului necrotic, plaga începe să se granuleze și să se cicatrizeze încet.

Măsuri terapeutice specifice formelor clinice. 1. *Gangrena diabetică predominant ischemică.* În prezent se urmărește ca tratamentul conservator să ocupe principalul loc în terapia gangrenei diabetice ischemice, înlocuindu-se astfel vechea tendință ca amputația majoră să fie soluția terapeutică de rutină. Se utilizează mai multe procedee : medicația hipolipemiantă, antiagregantă, vasodilatatorie, simpatectomia, tehnici reparatorii vasculare și, în ultimă instanță, amputația.

• *Medicația hipolipemiantă* se întrebuințează datorită riscului crescut pe care-l au, în procesele de aterogeneză, prezența hipercolesterolemiei și hipertrigliceridemiei. Acestea se asociază destul de frecvent diabetului zaharat. Uneori, simpla echilibrare terapeutică a diabetului se însoțește de reducerea lipoproteinelor sangvine. Alteori este necesară utilizarea de Clofibrat (2 g/zi în prize), Fenofibrat (200—400 mg/zi, în 2—3 prize), Colestiramină (4 g/zi, crescând progresiv până la 16 g/zi, în 3—4 prize, la mese), Colestipol (15—30 g/zi). Beta-sitosterol (2 g×3/zi), Neomicină (0,5—2,0 g/zi, fracționat). Reducerea lipemiei ameliorează totodată eficiența terapiei antidiabetice, întrucât se reduce insulinorezistența periferică.

• *Medicația antiagregantă* este utilă în cadrul terapiei de recuperare a gangrenei diabetice. Ea diminuă tendința la trombogeneză (favorizată și de prezența concomitentă a hiperlipemiei) și de accentuarea macroangiopatiei diabetice. Se permite astfel dezvoltarea eficienței celorlalte măsuri terapeutice utilizate în scopul ameliorării vascularizației extremității afectate de gangrena diabetică. Se utilizează acid acetilsalicilic (100 mg/zi), Dipiridamol (300 mg/zi), asociația dintre acidul acetilsalicilic (40 mg/zi) și Dipiridamol (225 mg/zi), Sulfinpirazona (200 mg × 4/zi, după mese), Ticlopidina 0,25—0,50 g/zi, după mese).

In ultimul timp se folosește cu rezultate bune Sulodexin, un glicosaminoglican care pe lângă efectele antiagregante, exercită efecte antitrombotice fibrinolitice și hipolipemienice. Tratamentul se începe cu 1 fiolă/zi 15—20 zile, după care se continuă cu 2 tablete pe zi, alte 30—40 zile. Cura se repetă cel puțin de 2 ori pe an.

Medicația vasodilatatoare este puțin eficace în gangrena diabetică predominant ischemică. Acest lucru se datorează faptului că substanțele vasodilatatorii acționează mai ales pe arterele integre și în mai mică măsură pe vasele colaterale. Cum circulația colaterală se face sub regim de presiune scăzută, există pericolul ca o acțiune vasodilatatorie pronunțată să reducă presiunea de perfuzie din colaterale până la un nivel care să le colabeze. Se adaugă faptul că angiopatia diabetică îngustează și lumenul vascular al colateralelor, ceea ce face ca circulația sangvină, prin aceste artere să diminue și mai mult în momentul administrării de vasodilatatorii. Din aceste considerente, studiile recente recomandă ca fiind mai eficace, pentru creșterea fluxului sangvin din colaterale, ridicarea

Scanned with OKEN Scanner

presiunii arteriale, ceea ce nu înseamnă că terapia vasodilatatorie a fost abandonată. Trebuie însă să-i recunoaștem limitele, mai ales când este utilizată pe cale generală (*per os*, i.m., i.v.). Se pot adminstra pentoxifilin, 100 mg × 3/zi, naftidrofuril (dusodril) în doze de 100 mg × 3/zi, vadicreină, 1 f/zi, i.m., 10 zile, apoi 1 f/2 zile etc. Introducerea lor pe cale sistemică la diabetici, trebuie făcută cu prudență la bolnavii cu retinopatie diabetică avansată, existând pericolul agravării acuității vizuale. Rezultate mai bune se obțin prin administrarea intraarterială a vasodilatatoarelor. Se pot utiliza în acest scop, mai multe combinații : novocaina 1%, 10 ml + sulfat de magneziu 20%, 3—4 ml, fosfobion, 30—50 mg, histamină, 0,2—0,3 mg și heparină, 100 mg ; pentoxifilin 100 mg + hemisuccinat de hidrocortizon 50 mg + heparină 100 mg + xilină 1% 5 ml. Se pare că folosirea intraarterială a hemisuccinatului de hidrocortizon nu se însoțește de diseminarea infecției și nici de modificarea importantă a glicemiei. După retragerea manifestărilor inflamatorii, glucocorticoizii nu se mai administrează, pentru a nu frâna vindecarea plăgii.

• *Simpatectomia* nu și-a dovedit eficiența la diabeticii cu gangrenă diabetică predominant ischemică. Se pare că gradul de afectare neuropată este suficient de marcat pentru a se produce autosimpatectomie.

• *Tehnicile reparatorii vasculare* întâmpină dificultăți la diabetici, datorită caracterului distal al localizării stenozelor arteriale. Nevoia de vascularizație la diabetici trebuie făcută mai timpuriu decât la nediabetici, datorită progresiunii rapide a procesului de aterogeneză. În cazul reușitei intervenției chirurgicale, capacitatea de conservare a extremității afectate se ameliorează evident, impunându-se eventual doar mici rezecții locale. Principala contraindicație a reparației vasculare la diabetici este amenințarea vieții bolnavului de către fenomenele septice ale piciorului. Tehnicile de reparație vasculară constau în endarterectomie (realizabilă doar pe arterele aortă, iliacă și femurală), by-pass safenic femuropopliteu, rezecția stenotică și protezarea arterială cu tuburi sintetice (Dacron etc.), angioplastia prin cateterism arterial etc. Pentru a evita recidivele se recomandă a nu se limita la o singură anastomoză periferică distală ci la cel puțin 3 sau 4. Se pare că realizarea unei fistule arteriovenoase distale reprezintă un mijloc util pentru a evita obliterarea pontajului. Indiferent de tehnica folosită, asigurarea circulației eficiente timp de cel puțin un an reprezintă garanția creării unei rețele colaterale capabile să suplinească deficitul circulator.

• *Amputația* reprezintă ultimul act prin care se poate înlătura gangrena diabetică predominant ischemică. Problema care se pune este dacă cicatrizarea se poate realiza fără reconstrucția vasculară prealabilă și la ce nivel este indicat a se face amputația. Pentru ultimul aspect se pare că arteriografia dă rezultate nesatisfăcătoare. Singura evaluare exactă poate fi făcută prin clearence-ul la ^{133}Xe. Cu toate perturbările pe care le poate antrena asupra echilibrului metabolic intervenția chirurgicală, ea nu trebuie amânată sau anulată dacă se consideră utilă pentru viața bolnavului, pentru prognosticul său funcțional. În general, operația se face când rezerva alcalină este peste 20 mEq/l. Amputația, chiar când devine obligatorie, se execută numai după un tratament conservator corespunzător, ce trebuie să preceadă cu 2—3 săptămâni actul chirurgical invalidant. În felul acesta se previne executarea unei amputații mai ample decât cea strict necesară.

2. *Gangrena diabetică predominant neuropată.* Tratamentul curativ al gangrenei diabetice predominant neuropată este întotdeauna conservator, urmărindu-se vindecarea doar prin mijloace nechirurgicale. Când acest lucru nu poate fi obținut, se recurge la amputații limitate impuse de condițiile individuale.

Terapia neuropatiei diabetice nu a dat până în prezent rezultate mulțumitoare capabile să sprijine reversibilitatea leziunilor neuronale. S-au făcut, în acest sens, încercări cu inhibitori de aldozoreductază, ca sorbinil, s-a crescut aportul de mioinozitol (scăzut în neuropatia diabetică), s-a încercat trecerea temporară pe insulină (la cei cu tratament oral), s-a administrat acid tioctanic (cu unele ameliorări subiective), Neuromion etc. Restabilirea sensibilității proprioceptive și termoalgice neputând fi încă remediată, efortul terapeutic întâmpină dificultăți deosebite, întrucât sensibilitatea periferică optimizează contactul dintre membrul inferior și sol. Eliminarea factorilor mecanici presionali care inițiază și mențin apariția gangrenei diabetice predominant neuropată reprezintă preocuparea terapeutică actuală ce permite vindecarea leziunii. Se folosesc, în acest scop, aparate gipsate sau încălțăminte specială pentru protejarea zonelor gangrenoase de contactul mecanic. Efectuarea amprentei presionale a labei piciorului permite a se identifica zonele de maximă solicitare fizică ale acestuia. Astfel se poate modifica ortopedic baza de sprijin a piciorului în așa fel ca gangrena diabetică și zonele expuse la o posibilă ulcerație să fie ferite de factorii presionali. Aparatul gipsat se aplică în următoarele condiții : asanarea infecțioasă a leziunii ; curățirea largă a gangrenei diabetice fără a exista pericolul reținerii unor pungi de puroi ; înlocuirea și adaptarea aparatului gipsat dacă piciorul, fiind inițial mai umflat (prin inflamația indusă de gangrena diabetică), își revine la dimensiunile normale ; îndepărtarea gipsului dacă apar manifestări sistemice (febră etc.) ; nelăsarea de „ferestre" în aparatul gipsat, întrucât marginea acestora poate provoca presiuni asupra țesuturilor moi. Încălțămintea specială este mai puțin eficientă decât aparatul gipsat. Se apelează la utilizarea ei când pacientul refuză gipsul sau când nu există posibilitatea competentă de a efectua un aparat ortopedic adecvat. Această încălțăminte este completată cu un brant care permite evitarea forțelor de presiune pe zona ulcerată. După vindecarea gangrenei diabetice neuropate, bolnavul trebuie atenționat de posibilitatea recidivei acesteia. Explicația este dată de lipsa reversibilității adecvate a neuropatiei diabetice și a faptului că țesutul elastic din zona unde s-a produs gangrena diabetică a fost înlocuit cu țesut colagenic, inextensibil și fixat de os. În timpul mersului, alergării etc., alunecarea elastică a pielii pe scheletul osos nu se mai face adecvat în zona unde a existat ulcerația, din cauza constituirii aderenței colagenice. Forțele de presiune, în loc să fie răspândite pe o arie mai largă, sunt concentrate mai ales pe zona inextensibilă, unde pot provoca sfâșierea țesuturilor moi. Din aceste considerente pacientul trebuie să-și limiteze activitatea fizică. După primele săptămâni de la vindecarea ulcerului, mersul pe jos este recomandat a fi efectuat cât mai puțin posibil, în ritm lent, cu pași mici și purtând pantofi cu o talpă rigidă. Fricțiunea dintre talpă și brantul din pantof trebuie să fie minimă. Diminuarea comprimării pielii pe talpa pantofului poate fi obținută eventual, prin purtarea a două perechi de ciorapi.

Scanned with OKEN Scanner

• *Intervențiile chirurgicale* se fac atunci când măsurile ortopedice și de terapie generală nu reușesc să vindece gangrena diabetică. Se urmărește îndepărtarea dorsoflexiei falangiene, pentru a evita solicitarea mecanică asupra vârfurilor digitale, se corectează *hallus valgus*, se practică transfer de tendoane pentru a consolida articulațiile solicitate, osteotectomie (în cazul în care capul unui metatarsian comprimă evident tegumentele) și, în ultimul caz, amputația. Osteotectomia trebuie să fie, în limitele posibilului, parțială, pentru că altfel forțele de presiune se împart pe mai puțini piloni de sprijin, ceea ce mărește riscul de recidivă al gangrenei diabetice. Amputația se aplică când există tendință la ulcerație neuropatică recurentă. Actul chirurgical trebuie să țină seama că orice amputație crește povara presională asupra țesuturilor restante, mărind riscul recidivei gangrenei diabetice. De aceea este necesar a se evalua consecințele chirurgicale asupra restului piciorului și să se ia măsuri pentru a se permite ca, prin metode ortopedice, să se evite reapariția leziunilor gangrenoase.

3. *Gangrena diabetică predominant infecțioasă.* Tratamentul conservator trebuie să ocupe primul loc în terapia acestei forme de gangrenă. Infecția poate fi stăpânită în aproape toate cazurile, dacă antibioterapia se aplică în raport cu sensibilitatea microbiană, dacă dozele sunt administrate în cantitatea mare atât pe cale generală cât și intraarterial, dacă se introduce intraarterial hemisuccinat de hidrocortizon (50 mg) în scopul grăbirii resorbției inflamației și dacă tratamentul local (incizie, debridare, excizia țesuturilor necrozate, drenarea plăgii etc.) este făcut zilnic, cu răbdare și competență. Când infecția este foarte marcată, se recoltează din plagă probe în vederea realizării culturilor microbiene și a antibiogramei corespunzătoare, după care se trece imediat la tratamentul cu antibiotice. Se începe cu penicilină G, în doze mari (10—12 milioane u/zi), în perfuzie i.v. completată cu administrarea i.m., de Kanamicină, 1 g/zi sau Gentamicină, 80 mg X 3/zi. În caz de sensibilizare la penicilină se utilizează Eritromicină, 0,3 g (oral), la 6 ore sau Lyncomicină 0,5 g X 3/zi (i.m.). Ultima are avantajul că pătrunde foarte bine în oase, mai ales când este potențată de administrarea concomitentă a aminoglicozidelor. După apariția rezultatului antibiogramei, medicația se dă în funcție de sensibiltatea microbiană specifică. Injectarea intraarterială a antibioticelor realizează un contact direct, în concentrație mare, între țesuturile bolnave și medicament. Astfel, perfuzarea arterei femurale superficiale produce în teritoriul arondat o concentrație de 2,7 ori mai mare, iar în artera poplitee o concentrație de 6 ori mai mare decât administrarea i.v. a aceleiași doze. Ritmul de perfuzie trebuie să asigure un debit de 1,5—2,5 ml/min. În practica medicală de urgență se utilizează calea i.v., i.m. și intraarterială. La câteva zile după ce hiperemia a cedat și leucocitoza a scăzut, se poate continua tratamentul antiinfecțios numai pe cale intraarterială, cu rezultate foarte bune. Dacă se bănuiește existența unei forme gazoase a gangrenei diabetice, se injectează ser antigangrenos polivalent, purificat în doze de 100—200 ml/zi, timp de 2—3 zile, pe cale i.v. și i.m. Tratamentul cu oxigen hiperbar își găsește justificarea în gangrena diabetică gazoasă. Foarte rar este nevoie de amputația unuia sau a mai multor degete, dacă terapia conservatoare a fost instituită la timp. De asemenea, dată fiind toxicitatea ridicată pe care o creează în organism prezența gangrenei diabetice infecțioase, sunt necesare corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, combaterea colapsului vascular periferic, susținea cordului etc.

Scanned with OKEN Scanner

INFECȚIILE ȘI DIABETUL ZAHARAT

Infecțiile reprezintă unul dintre factorii cei mai redutabili ai alterării controlului glicemic și ai inducerii cetoacidozei la diabetici (se estimează că aproximativ 28% din totalul episoadelor cetoacidozice sunt cauzate de infecții). Ele determină moartea la aproximativ 43% din diabetici. Rolul pe care infecțiile îl joacă în instalarea mortalității și morbidității este datorat predispoziției diabeticilor de a răspunde mai lent și cu anumite deficiențe agresiunii microbiene, fungice sau virale la care este supus organismul. La această categorie de bolnavi s-a constatat la nivelul tegumentelor că există o densitate mai mare a stafilococilor iar la nivelul mucoasei bucale și genitale a candidei. Apariția accidentală a unor soluții de continuitate tegumentare sau pe mucoase poate constitui poarta de intrare a agenților infecțioși în organism, mai ales în condițiile scăderii sensibilității dureroase (prin neuropatia diabetică) și/sau a acuității vizuale (prin retinopatie diabetică). Cel mai adesea, micile eroziuni apar între degetele de la mâini sau de la picioare și în jurul unghiilor. Nesesizarea și netratarea lor la timp duce la extinderea infecției, având uneori consecințe deosebit de grave asupra stării de sănătate a bolnavului. Riscul infecției crește în condițiile coexistenței macro- și microangipatiei diabetice, care prin reducerea considerabilă a fluxului sangvin și implicit a furnizării factorilor de apărare din torentul circulator diminuă capacitatea de luptă antiinfecțioasă. Pe de altă parte prezența cetoacidozei prin creșterea permeabilității capilare duce la crearea unui edem interstițial bogat în factori nutritivi care constituie un mediu prielnic pentru dezvoltarea germenilor microbieni.

Tuturor acestor condiții favorizante instalării infecțiilor li se asociază perturbările intervenite în sistemul de apărare celular și imunologic. Astfel, la diabetici s-a constatat o depresie a chemotactismului leucocitar, fenomen datorat în parte unei predispoziții ereditare, întrucât se întâlnește și la rudele de gradul întâi care nu au (încă) diabet. Chemotactismul este îngreunat și mai mult de prezența cetoacidozei. Aceasta diminuă de asemenea capacitatea de fagocitoză leucocitară. Fenomenul este observat și în afara cetoacidozelor dacă bolnavul prezintă valori glicemice crescute. Prin normalizarea glicemiei se îmbunătățește considerabil fagocitoza. Concomitent cu obținerea echilibrului glicemic se constată și creșterea lizei particulelor fagocitare, fenomen realizat în cea mai mare parte prin intermediul unor procese oxidative (intervin superoxizi, peroxizi de oxigen, hipocloriți etc.) în urma deversării conținutului granulelor lizozomale în vacuolele fagocitate. Pentru desfășurarea normală a proceselor oxidative este nevoie de prezența unor cantități suficiente de NADPH. În prezența hiperglicemiei însă, o parte din glucoză este metabolizată prin intermediul aldozoreductazei, a cărei activitate poate fi crescută de aproape 10 ori mai mult. Aldozoreductaza este o enzimă care diminuă însă disponibilitatea de NADPH și implicit posibilitatea lizei oxidative a agenților infecțioși. Normalizarea glicemiei restabilește potențialul litic oxidativ al fagocitelor.

Pe lângă modificările menționate, la diabetici se constată totodată scăderea imunității mediate celular, a concentrației imunoglobulinelor

Ig A și Ig G, (îndeosebi la cei cu HLA B-8/DR-3 ; Ig A protejează barierele de suprafață iar Ig G umorile organismului) și a complementului seric (la 25% din diabetici se constată reducerea fracțiunii C 4).

PRINCIPALELE ASPECTE CLINICOTERAPEUTICE ALE INFECȚIILOR LA DIABETICI

Instalarea stărilor infecțioase reprezintă o agresiune cu consecințe metabolice uneori deosebit de grave pentru diabetici. Organismul răspunde stresului infecțios prin eliberarea de glucocorticoizi, catecolamine și glucogen, hormoni cu puternică acțiune hiperglicemiantă și cetogenă. Insulinizarea insuficientă crează, în aceste condiții, premizele decompensării diabetului cu creșterea consecutivă a glicemiei și instalării cetoacidozelor.

De aceea, prima măsură terapeutică care trebuie luată în infecții este echilibrarea metabolică a diabetului. Pentru aceasta se recurge la insulinoterapie, indiferent de natura tratamentului antidiabetic anterior. Necesarul de insulină crește în general de 2—3 ori putându-se ajunge în infecțiile severe la utilizarea unor cantități cu mult mai mari de insulină. Concomitent cu obținerea echilibrului metabolic, apropierea glicemiei de valorile normale crează condițiile necesare asigurării unei apărări naturale mai bune a organismului. Astfel, în mod experimental, s-a observat că reducerea glicemiei de la 18 mmol/l la 5 mmol/l îmbunătățește în mod corespunzător capacitatea de fagocitoză și liză lizozomală.

Pe măsură ce starea infecțioasă cedează, scade necesarul insulinic și nu de puține ori bolnavul este expus hipoglicemiilor dacă nu se face controlul glicemic zilnic de mai multe ori și reducerea proporțională a dozelor de insulină.

In afara controlului glicemic, unele studii experimentale susțin că administrarea inhibitorilor aldozoreductazei ar putea îmbunătăți disponibilitatea de NADPH și în felul acesta să asigure cantități adecvate de superoxizi necesari procesului de liză intravacuolară.

Antibioterapia se face conform rezultatelor oferite de antibiogramă iar în cazurile de urgență, până la aflarea rezultatelor acesteia, cu medicamente care să acopere cea mai mare parte din presupușii agenți infecțioși existenți în organism.

Menționăm că diabeticii sunt în general predispuși la infecții mai puțin obișnuite decât populația nediabetică: mucormicozis, meningita enterococică, otita externă malignă, cistita și colecistita emfizematoasă. Pe lângă acestea apar frecvent pneumonii cu *Klebsiella pneumoniae*, infecții urinare, infecții bucofaringiene, bacteriemii și stări septicemice.

MUCORMICOZIS

Este o infecție micotică rară, produsă de obicei cu speciile fungice *Mucor* sau *Rhizopus* ce afectează diabeticii indiferent de echilibrul lor metabolic (unele studii afirmă că s-ar întâlni mai frecvent la cei aflați

Scanned with OKEN Scanner

în cetoacidoză), dar mai ales la aceia care abuzează de consumul de alcool. Infecția colonizează inițial nasul și sinusurile paranazale și se extinde ulterior la orbită și țesuturile înconjurătoare. Prin invazia lamei ciuruite se pătrunde în cavitatea cranială. Concomitent sunt afectați și plămânii. Bolnavii prezintă dureri acute periorbitale, limitarea mișcării oculare, modificări de culoare ale vârfului nasului, epistaxis, pierderea vederii și a sensibilității în aria de distribuție a ramurii oftalmice a nervului trigemen. Ultimele două manifestări clinice sunt esențiale pentru orientarea diagnostică, întrucât ele sunt extrem de rar întâlnite în alte infecții ale orbitei. Confirmarea diagnostică este dată de examenul histologic și cultura biopsiilor din mucoasa afectată. Mortalitatea produsă de această infecție este foarte ridicată (până la 50% din cazuri) chiar în condițiile instituirii unei terapii energice. Șansele de supraviețuire sunt mai mari decât tratamentul este introdus precoce. Se recurge la administrarea intravenoasă de amfotericină B care reprezintă antibioticul de elecție. În lipsa acestuia se folosește nistatin (Mycostatin). Concomitent se practică debridări chirurgicale largi făcute însă cu atenție pentru a nu favoriza diseminarea infecțioasă.

OTITA EXTERNĂ MALIGNĂ

Este o afecțiune cu o mortalitate de peste 50%, fiind produsă în imensa majoritate a cazurilor de pseudomonas aeruginosa. Aproape 90% din cazuri apar la persoanele de peste 35 de ani. Infectarea se realizează mai ales în urma nerespectării măsurilor de igienă privind spălăturile canalului auditiv extern, folosirea protezelor auditive etc. Infecția localizată inițial în conductul otic extern difuzează prin regiunea de graniță între țesutul cartilaginos și osos al acestuia înspre țesuturile profunde, glanda paratiroidă, articulația temporomandibulară, mastoidă și eventual nervii cranieni. În cazul paraliziei nervului facial se asociază o mortalitate foarte ridicată.

Infecția cuprinde de asemenea, pavilionul urechii. Prin interesarea vaselor mici se produce o vasculită infecțioasă care face această boală extrem de virulentă. Pacienții acuză în fazele inițiale ale maladiei durere otică, otoree, tumefierea și sensibilitatea crescută a țesuturilor înconjurătoare. La examenul clinic se poate constata prezența unui polip sau țesut de granulație pe planșeul conductului auditiv extern.

Diagnosticarea precoce a otitei externe maligne este esențială pentru succesul terapeutic. Se recurge la debridare chirurgicală și la antibioterapie pe cale parenterală (cefalosporine și aminoglicozide).

COLECISTITA GAZOASĂ

Este datorată cel mai frecvent infectării veziculei biliare cu *Clostridium perfringens* și *E. coli*. Boala debutează ca o colecistită acută. La examenul radiologic se evidențiază în primele 48 de ore invazia gazoasă a cavității colecistice, iar în următoarele 24 de ore a țesuturilor înconjurătoare (prin perforația peretelui colecistic). De aceea se recomandă ca orice colecistită acută survenită la diabetici în cazul temporizării in-

Scanned with OKEN Scanner

terveniei chirurgicale, să fie supravegheată radiologic pentru cel puțin 4 zile. Tratamentul medicamentos cuprinde asocierea dintre penicilină (sau Ampicilină), Clindamicină și un aminoglicozid. Perforația colecistului impune intervenția operatorie de urgență, menținându-se protecția antibiotică amintită.

INFECȚIILE PIELII ȘI ALE ȚESUTURILOR SUBCUTANATE

Această categorie de infecții se întâlnește frecvent la diabetici. Factorii favorizanți sunt reprezentați de colonizarea mai pronunțată cu stafilococi a pielii, scăderea rezistenței generale antiinfecțioase, lipsa de igienă locală în zonele de injectare a insulinei etc.

În ceea ce privește infecția stafilococică aceasta se găsește de două ori mai des la diabetici decât la persoanele nediabetice, fiind mult mai extinsă și mai severă la bolnavii aflați în condiții de spitalizare. Ea se manifestă sub forma furunculelor, abceselor, piodermită, pemfigus, hidrosadenită, sicozis, stafilococie malignă a feței, erizipel stafilococic. Tratamentul antiinfecțios se face cu Oxacilină, Meticilină, Eritromicină, Rovamicină, Lincomicină, cefalosporine, la care se adaugă pentru potențarea acțiunii bactericide, aminoglicozide. În unele situații terapia trebuie completată cu incizii chirurgicale.

Infecțiile micotice sunt frecvent întâlnite la diabetici. Ele apar în mod obișnuit în zonele umede și calde ale pielii din jurul sânilor, coapselor și regiunii genitale. Se întâlnesc de asemenea, în jurul unghiilor, dând paronichia acută sau cronică. Infecțiile micotice sunt comune la diabeticii supraponderali sau la cei care au primit antibiotice perioade îndelungate. Aceste infecții pot produce un disconfort extrem pacienților și realiza soluții de continuitate tegumentare prin care speciile fungice (îndeosebi este implicată candida) sau alți agenți mult mai virulenți, pot pătrunde în țesuturile subcutanate și genera infecții severe. Tratamentul se face cu nistatin în aplicații locale.

Uneori, infecțiile cutanate și ale țesuturilor imediat subiacente sunt rezultatul asocierii germenilor aerobi gram pozitivi (ex. stafilococi sau streptococi) sau gram negativi (enterobacter sau pseudomonas) cu anaerobi gram pozitivi sau gram negativi (ex. bacteroides). Acțiunea conjugată a germenilor amintiți produce necroze ale pielii și țesuturilor subcutanate care prin severitatea lor, nu de puține ori, în absența unui tratament adecvat, duc la infecții cu potențial letal. Ele afectează îndeosebi persoanele vârstnice și pacienții tarați. În astfel de situații este necesară asocierea de cefalosporine din generația a treia cu aminoglicozide din generația a doua sau a treia, administrate pe cale intravenoasă, debridări chirurgicale sau chiar amputații. Mortalitatea cea mai mare se întâlnește în cazul gangrenei Fournier care interesează scrotul și perineul.

În ceea ce privește gangrenele gazoase ale țesuturilor subcutanate acestea sunt mult mai frecvent determinate la diabetici de alți germeni decât clostridiile. Este necesar a se face această distincție întrucât din punct de vedere terapeutic, *clostridium perfringens* este sensibil la penicilină, în timp ce anaerobi ca *bacteroides* necesită Metronidazol, Clindamicin, Cefoxitin. Enterobacteriaceele sunt sensibile îndeosebi la asociația

Scanned with OKEN Scanner

dintre cefalosporine și aminoglicozide. Concomitent cu tratamentul medicamentos se practică largi debridări chirurgicale a căror eficiență este cu mult mai mare dacă se fac precoce în cursul acestor infecții.

Ulcerațiile tegumentare ale picioarelor apărute pe fond neuropat sau arteriopat pot genera gangrene infecțioase ale membrelor inferioare. Tratamentul lor este redat în cadrul capitolului despre gangrena diabetică.

INFECȚIILE TRACTULUI URINAR

Infecțiile urinare reprezintă una dintre modalitățile cele mai frecvente de agresiune microbiană asupra bolnavilor cu diabet zaharat. Acest lucru se datorează deficiențelor de apărare ale organismului, vezicii neurogene cu stază urinară secundară, cateterizărilor urinare etc. Se estimează că la femeile diabetice bacteriuria se întâlnește de 2—4 ori mai frecvent decât la femeile nediabetice. De asemenea, infecțiile urinare dau la diabetici complicații mult mai grave decât la alte categorii de persoane (ex. necroza papilară, abcesul perinefretic). Germenii implicați sunt cel mai adesea gram negativi, dar se întâlnesc cu o pondere importantă și infecțiile cu stafilococi (dau abcese corticale) sau cele fungice. Infecțiile urinare sunt reprezentate de cistite (frecvente la diabetici), pielonefrite (sunt de câteva ori mai severe decât la nediabetici), perinefrite. O mențiune aparte trebuie făcută asupra pielonefritei gazoase, a cărei frecvență nu este atât de rară la diabetici. Diagnosticul se suspicionează ori de câte ori bolnavul prezintă greață, senzație de vomă asociată diareei cât și o sensibilitate crescută în loja renală, cu tumefierea masei renale și eventual rare crepitante în unghiul costovertebral. Patogeneza este obscură dar se suspicionează că *E. coli* și *Klebsiella pneumoniae* prin utilizarea glucozei duc la formarea de bioxid de carbon și hidrogen. Când infecția cu acești germeni se produce în arii insuficient irigate pot apărea necroze infecțioase foarte severe. O severitate marcată o are și cistita gazoasă, a cărei confirmare diagnostică ca și în cazul pielonefritei gazoase se face prin examenul radiologic.

Infecțiile fungice nu sunt rare la diabetici. Ele sunt cel mai adesea rezultatul ascensiunii candidozice din zona perineală mai ales în condițiile utilizării de antibiotice pentru infecțiile bacteriene.

Instituirea terapiei antiinfecțioase în infecțiile urinare, trebuie să țină seama pe de o parte de caracteristicile medicamentului, iar pe de altă parte de datele clinice și bacteriologice ale pacientului. Este preferabil a se folosi un singur antibiotic în locul asocierilor, întrucât în infecțiile urinare se creează foarte rapid rezistența microbiană, fiind necesar să se păstreze cât mai multe antibiotice de rezervă. În cura de atac se folosesc doze relativ mari dar adaptate la diureză și azotemie (în caz de insuficiență renală, dozele se revizuiesc, intervalul dintre ele fiind mărit în funcție de timpul de înjumătățire a medicamentului). În cura de întreținere se folosesc doze mici de antibiotice sau chimioterapice urinare. Până la aflarea rezultatului antibiogramei se poate folosi o gamă de antibiotice cu spectru larg și cunoscute a avea o bună eliminare renală. Se recurge la norfloxacin, cefalosporine din generația a treia, ampicilină, amoxicilină. Menționăm că pentru aminoglicozide trebuie să existe reținere dacă infecția nu este severă datorită poențialului lor nefrotoxic ce

Scanned with OKEN Scanner

poate accentua eventuala nefropatie diabetică coexistentă. În infecțiile grave se apelează la combinația dintre aminoglicozidele din generația a III-a (cu nefrotoxicitate redusă, ex. Amikacină, Dibekacină, Hebekacină, Netilmicină) cu cefalosporinele din generația a III-a (ex. Ceftriaxon). Urmărirea conduitei terapeutice se face după rezultatele furnizate de antibiogramă.

În infecțiile fungice se recurge la administrarea intravenoasă de Amfotericină.

INFECȚIILE CAVITĂȚII BUCALE

La nivelul cavității bucale diabeticii fac cel mai frecvent infecții candidozice. Fumatul și folosirea continuă a protezelor dentare par a fi importanții factori favorizanți ai acestor infecții. Terapia lor se face prin spălături cu bicarbonat de sodiu între mese și sugerea mai multor tablete de Stamicin pe zi.

TUBERCULOZA PULMONARĂ

Frecvența mai mare a tuberculozei pulmonare în rândul diabeticilor se explică în primul rând prin scăderea imunității lor mediate celular. Tratamentul antiinfecțios se face în centrele antituberculoase sub supraveghere clinică și bacteriologică repetată. Bolnavii sunt trecuți pe insulinoterapie în 3—4 prize.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERLIPOPROTEINEMIILE

DATE GENERALE

Definiție, clasificare

Lipoproteinele plasmatice sunt asocieri moleculare între diversele componente lipidice din sânge (trigliceride, colesterol, fosfolipide, acizi grași) și proteinele circulante. Ele constituie forma fundamentală de transport a grăsimilor și a substanțelor liposolubile. De aceea, orice referire la tulburările metabolismului lipidic presupune implicarea lipoproteinelor, la nivelul cărora au loc de fapt modificările patologice cantitative și calitative.

În funcție de densitatea lor, lipoproteinele se clasifică în : lipoproteine cu densitate foarte joasă — denumite în literatura anglo-saxonă cu abrevitivul VLDL ; lipoproteine cu densitate joasă (LDL) ; lipoproteine cu densitate intermediară (IDL) ; lipoproteine cu densitate mare (HDL) și chilomicronii. *Chilomicronii* reprezintă principala formă de transport a triglicerideIor și acizilor grași proveniți din absorbția alimentară. Ei sunt constituiți în special din trigliceride (aproape 90%), colesterol și fosfolipide, componenta proteică găsindu-se în cantități reduse.

Creșterea anormală a chilomicronilor este rar întâlnită, fiind datorată activității aproape nule a lipoproteinlipazei (destramă chilomicronii în componente structurale care sunt ulterior metabolizate pe diferite căi). Defectul este de natură ereditară, fiind cu transmitere autosomal-recesivă.

Lipoproteinele cu densitate foarte joasă (VLDL) reprezintă principala formă de transport a trigliceridelor sintetizate în organism. Proporția trigliceridelor conținute este de 60%, iar a colesterolului de 12%. Cea mai mare parte a acestui tip de lipoproteine este de proveniență hepatică și numai o mică proporție rezultă din absorbția intestinală sau din degradarea chilomicronilor. Concentrația lor serică crește atât în condiții de supraalimentație cu dulciuri concentrate, paste făinoase, fructe, cât și în stări de stress, sedentarism, obezitate etc. Cu cât nivelul lor plasmatic este mai crescut, cu atât pătrund mai ușor în spațiul subendotelial, inițiind sau agravând leziunile aterosclerotice.

Lipoproteinele cu densitate intermediară (IDL) constituie forme tranzitorii de lipoproteinemie, care provin din transformarea VLDL în LDL.

Scanned with OKEN Scanner

Această clasă de lipoproteine conține colesterol în proporție de aproximativ 30% și trigliceride 40%. Excesul IDL-ului se asociază cu ateroscleroza prematură a arterelor coronare și a arterelor periferice.

Lipoproteinele cu densitate joasă (LDL) constituie principalul transportor al colesterolului liber și esterificat. LDL are în molecula sa colesterol în proporție de aproximativ 60% din totalul lipidelor conținute. Prin urmare, la subiecții la care această fracțiune lipoproteică este crescută, concentrația colesterolului plasmatic este de asemenea ridicată. S-a constatat că o mărire a proporției LDL se corelează cu creșterea incidenței aterosclerozei sistemice și, mai ales, coronariene. Atingerea unor niveluri ridicate de LDL se întâlnește în condițiile alimentației bogate în grăsimi saturate și colesterol, în obezitate, activitate fizică insuficientă predispoziție genetică etc.

Lipoproteinele cu densitate mare (HDL) au un rol deosebit de important în protecția vasculară față de inițierea sau agravarea aterosclerozei. Ele reușesc acest lucru prin împiedicarea atașării LDL de celulele musculare netede arteriale, împiedicându-le astfel să degenereze în celule spumoase, bogate în colesterol. Totodată participă la efluxul de colesterol din peretele arterial. Se apreciază că scăderea cu numai 10% a HDL echivalează cu o creștere de 50% a riscului de afectare aterosclerotică. Valorile normale ale lipoproteinelor pe decadă de vârstă sunt prezentate în tabelul următor.

TABELUL 1

Valorile medii normale ale lipoproteinelor furnizate de cuantificarea lipidogramei în gel de agaroză
(după Mincu, Hâncu — 1986)

Decada de vârstă (ani)	HDL (mg/100 ml)	VLDL (mg/100 ml)	LDL (mg/100 ml)
→19	237 ± 42	70 ± 14	333 ± 84
20—29	228 ± 50	78 ± 14	334 ± 86
30—39	225 ± 49	85 ± 16	370 ± 91
40—49	183 ± 38	109 ± 18	388 ± 94
50—59	180 ± 41	122 ± 24	418 ± 96
peste 60	180 ± 40	140 ± 23	460 ± 101

Creșterea acestora peste limitele fiziologice poartă denumirea de hiperlipoproteinemie. Conform recomandărilor O.M.S., hiperlipoproteinemiile se împart în următoarele tipuri : tipul I (chilomicronemie bazală), tipul II-a (hiper-LDL), tipul II-b (hiper-LDL + hiper-VLDL), tipul III (prezintă IDL în condiții bazale), tipul IV (hiper-VLDL), tipul V (chilomicronemie bazală + hiper-VLDL). S-a propus ca hiper-HDL să fie etichetată ca tipul VI.

Dată fiind ușurința mai mare de determinare a colesterolului și trigliceridemiei, comparativ cu cea a lipoproteinelor, cât și faptul că, în esență, rolul în patologia umană îl joacă colesterolul și trigliceridele, în practica clinică se utilizează încă pe scară largă valoarea colesterolemiei și trigliceridemiei. Nivelul lor acceptat ca normal este prezentat în tabelul 2. Creșterea lor peste limitele fiziologice se însoțește de mărirea corespunzătoare a fracțiunilor lipoproteice (transportori plasmatici).

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

Valorile medii normale ale colesterolemiei, trigliceridemiei şi lipemiei
(după Mincu, Hâncu — 1986)

Decada de vârstă (ani)	Colesterolemie (mg/100 ml)	Trigliceridemie (mg/100 ml)	Lipemie (mg/100 ml)
→19	120—170	40—60	600—640
20—29	130—180	40—75	600—650
30—39	130—190	40—85	600—660
40—49	130—220	50—115	610—680
50—59	140—235	50—125	620—720
peste 60	140—250	60—135	640—780

Etiopatogenie

Apariţia hiperlipoproteinemiilor este condiţionată de acţiunea singulară sau combinată a mai multor factori. Ei se împart în două grupe: factori genetici (monogenici şi poligenici) şi factori câştigaţi (abuzuri alimentare, consumul excesiv de alcool, tabagismul, stressul, obezitatea, sedentarismul, boli asociate, medicaţie etc.).

Ereditatea joacă un rol deosebit de important în constituirea hiperlipoproteinemiilor. Intervenţia sa este presupusă îndeosebi în cazul persoanelor cumpătate din punct de vedere alimentar, echilibrat psihic, cu o greutate corporală corespunzătoare vârstei şi sexului, practicante ale mişcării fizice, neconsumatoare de alcool în mod excesiv etc., la care nu se decelează nici o cauză potenţial declanşantă a tulburării metabolismului lipidic. Prin anchetarea rudelor de gradul I se descoperă adesea prezenţa hipercolesterolemiei şi/sau hipertrigliceridemiei. Chiar dacă în condiţiile unei vieţi raţionale nu se constată modificări esenţiale ale grăsimilor sangvine, orice exces determină la persoanele cu predispoziţie ereditară o scădere a capacităţii de epurare sangvină a acestora. Defectul cromozomial poate fi monogenic sau poligenic. Un exemplu din primul caz îl întâlnim în HLP tip II (hipercolesterolemia familială), unde gena responsabilă de pertúrbarea metabolică este localizată pe acelaşi cromozom cu fracţiunea C_3 a complementului. Boala se transmite autozomal dominant şi se caracterizează prin scăderea catabolismului LDL, datorită anomaliilor receptorilor acestora. Perturbarea degradării LDL duce la acumularea sa plasmatică până la niveluri de aproximativ 4 ori mai mari la monozigoţi (650—1 000 mg%) sau de 2 ori la heterozigoţi (450—600 mg%). Formele poligenice presupun anomalii genetice polimorfe ale factorilor care reglează sinteza şi catabolismul lipidelor, la care se pot asocia factori câştigaţi (în special alimentaţia bogată în grăsimi saturate, colesterol şi/sau dulciuri concentrate). Manifestarea clinică a predispoziţiei ereditare poate apărea la orice vârstă, nefiind obligatorie instalarea sa încă de la naştere. Cu cât i se asociază mai mulţi factori de risc hiperlipemianţi (ca sedentarismul, stressul, abuzul de alcool etc.), cu atât severitatea tulburării metabolismului lipidic poate fi mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

Abuzurile alimentare sunt foarte frecvent implicate în geneza hiperlipoproteinemiilor. Ele apar în condițiile creșterii consumurilor alimentare datorită ridicării nivelului de trai și a facilității de procurare a hranei, lipsei de cumpătare în fața tentațiilor provocate de însușirile foarte atrăgătoare pe care le capătă produsele nutritive după prelucrare și tendinței de utilizare excesivă a preparatelor concentrate și ultrarafinate. În alegerea hranei, consumatorul știe foarte puțin despre necesitățile sale fiziologice dar, în schimb, este captat în mare măsură de dorințele și plăcerile pe care le conferă produsul alimentar.

Alimentația abuzivă implică prezența unui comportament alimentar exagerat, realizat predominant pe seama aportului de colesterol și de lipide saturate (prezente îndeosebi în grăsimile solide — unt, untură, slănină), glucidelor rafinate și proteinelor animale. Sunt țări, ca S.U.A., în care consumul de carne pe cap de locuitor se ridica în 1974 la 114 kg pe an, ceea ce reprezintă 313 g/zi, respectiv de două ori mai mult decât necesarul fiziologic. Aportul crescut de proteine animale se asociază de regulă cu un consum crescut de lipide animale care, la rândul lor, presupun un aport crescut de acizi grași saturați și colesterol. Carnea nu poate să conțină proteine mai mult de 28—30%, restul fiind completat de lipide și alte principii nutritive. În afara faptului că laptele și carnea conțin peste 50% din grăsimile ingerate, ele asigură o mare disponibilitate de aminoacizi ce intervin în procesul de asimilare a lipidelor, crescându-le concentrația sangvină.

Abuzul alimentar de grăsimi saturate se asociază cu creșterea concentrației colesterolului plasmatic. În Finlanda, unde lipidele saturate reprezintă 22% din ingestia calorică, colesterolemia depășește 240 mg%, în timp ce în Japonia, unde lipidele saturate alcătuiesc doar 3% din totalul ingestiei calorice, colesterolemia se ridică în jur de 160 mg%.

Prezența acizilor grași saturați și îndeosebi a celui palmitic (cel mai abundent din acizii grași saturați în alimentația obișnuită), miristic și lauric este responsabilă de creșterea colesterolemiei. Prin contrast, acizii grași nesaturați, conținuți în uleiurile vegetale sau în uleiurile de pește, au un efect opus asupra colesterolemiei, pe care o scad. Dacă raportul dintre acizii grași nesaturați și cei saturați este mai mare de 1, apare efectul hipocolesterolemiant.

În alimentația contemporană din țările dezvoltate economic, acest raport se reduce până la 0,4.

In ridicarea incidenței hiperlipoproteinemiilor, un rol important îl joacă consumul de unt (bogat în colesterol și grăsimi saturate). Creșterea aportului său cu 1 kg/an de persoană se asociază — după unele statistici — cu mărirea numărului de decese cu cel puțin 2 000 pe an (prin complicațiile date de hiperlipoproteinemii).

Nu trebuie neglijat faptul că aproximativ jumătate din totalul grăsimilor ce intră în ratia alimentară este reprezentată de așa-zisele grăsimi „ascunse" — prezente în mezeluri, carnea de porc, produsele de patiserie etc. De asemenea, faptul că sunt evitate unele produse nutritive recunoscute prin conținutul lor crescut în grăsimi (slănină, untură, unt, ficat, rinichi, creier, brânză foarte grasă etc.), dar, în schimb, se consumă fără restricții multe ouă sau produse lactate nedegresate (bogate în colesterol și lipide saturate), menține riscul apariției hiperlipoproteinemiilor.

Folosirea excesivă în alimentație a hidraților de carbon rafinați duce la apariția hipertrigliceridemiei. Menținerea în timp a acestui tip de nu-

Scanned with OKEN Scanner

triție (preferat de unii pentru calitățile sale gustative) poate duce la instalarea HLP tip IV sau V.

Consumul excesiv de alcool (⩾60 ml etanol/zi) se asociază frecvent cu instalarea HLP tipurile IV sau V. Explicația este dată de stimularea sintezei de trigliceride la nivel hepatic și prelungirea hiperlipemiei după ingestia alimentară. Serul devine lactescent, putând fi pus în evidență chiar la cei care au consumat alcool cu cel puțin 12 ore înainte de prelevarea probelor de sânge.

Sedentarismul este recunoscut ca unul dintre factorii favorizanți ai apariției HLP. La persoanele care nu desfășoară decât activități fizice minore, se constată o tendință de creștere a nivelului plasmatic al lipoproteinelor și, îndeosebi, al celor bogate în colesterol. Totodată, se constată scăderea HDL al cărui rol protector antiaterogen este bine cunoscut. Pe de altă parte, sedentarismul creează premisele instalării obezității ceea ce implică creșterea stocurilor de grăsimi din organism și posibilitatea măririi concentrației lor plasmatice.

Stressul, indiferent de modalitatea prin care este provocat, datorită creșterii secreției de catecolamine, glucocorticoizi și glucagon, produce mobilizarea lipidelor din stocurile existente. Se remarcă îndeosebi apariția hipertrigliceridemiei și, mult mai rar, a hipercolesterolemiei. Fenomenul poate avea un caracter tranzitoriu — în condițiile încordărilor psihice de scurtă durată și rareori repetabile. În schimb, prin permanentizarea agresiunii psihice a individului, se poate ajunge frecvent la HLP — tipurile IV, V sau II. Dacă se instalează ulterior o perioadă de liniște, tulburarea metabolismului lipidic nu dispare, părând a se permanetiza.

Fumatul poate favoriza creșterea lipemiei ca urmare a mobilizării grăsimilor din stocurile adipoase. Fenomenul este datorat eliberării în circulație a catecolăminelor de către nicotină, al căror rol lipolitic este bine-cunoscut. S-a constatat că fumătorii consecvenți prezintă în general valori de 2—3 ori mai mari ale catecolaminelor în sânge, comparativ cu nefumătorii. Valoarea lor ridicată se menține toată ziua, când se consumă 20 de țigarete în decurs de 24 de ore. De asemenea, se constată reducerea concentrației fracțiunii lipoproteice HDL.

Obezitatea este recunoscută ca una din situațiile cele mai frecvent asociate tulburării echilibrului lipoproteic sangvin. Fenomenul este datorat intervenției mai multor mecanisme. În primul rând, stocurile de grăsimi din țesutul adipos fiind crescute și presupunând un „turnover" permanent, implică trecerea lor în cantități mari în plasmă, ceea ce duce la creșterea lipemiei. În condițiile în care clearence-ul grăsimilor este accelerat, spectrul lipidic sangvin apare normal.

Consumul alimentar abuziv de proteine, grăsimi și dulciuri rafinate întâlnit adesea la obezi contribuie, de asemenea la instalarea hiperlipoproteinemiilor. Totodată, asocierea sedentarismului scade rata de îndepărtare plasmatică a lipidelor consumate. Prin contrast cu celelalte fracțiuni lipoproteice care cresc (HLP tipurile II, IV, V), în obezitate se înregistrează scăderea HDL.

Diverse maladii au în tabloul lor biochimic prezența hiperlipoproteinemiilor. Dintre acestea, menționăm pancreatita, diabetul zaharat dezechilibrat, hipotiroidismul, disglobulinemiile, sindromul nefrotic, icterul obstructiv etc.

Scanned with OKEN Scanner

Consecinţe clinice

Prezenţa hiperlipemiei — hiperlipoproteinemiei are ca principală consecinţă clinică iniţierea sau agravarea evoluţiei aterosclerozei. Excesul de colesterol şi/sau trigliceride acţionează asupra intimei arteriale în mod asincron şi asimetric determinând în timp distrugeri ale celulelor ce căptuşesc suprafaţa internă a vaselor (permit astfel pătrunderea mai uşoară a grăsimilor dinspre sânge în pereţii arteriali), contracţia celulelor endoteliale şi lărgirea spaţiilor dintre ele (favorizează de asemenea fluxul lipidic înspre peretele arterial) şi aglomerarea trombocitelor în regiunile supuse frecării intense din partea coloanei de sânge, ceea ce are drept consecinţă constituirea de microtrombi ce accentuează aterogeneza.

Se estimează că pentru fiecare creştere a colesterolemiei cu 100 mg%, colesterolul din tunica internă a vaselor mari creşte cu 1,8 mg la 100 mg de ţesut uscat. Cantitatea sa acumulată se măreşte proporţional cu gradul de avansare a leziunilor ateromatoase (v. tabelul 3).

TABELUL 3

Compoziţia leziunilor aterosclerotice, în colesterol (mg/100 mg ţesut uscat)

Artera	Colesterol total	Esteri de colesterol
Intima normală	0,80	0,70
Striuri lipidice	2,88	17,40
Placă fibroasă	12,60	29,70

Când posibilităţile de cleareance local sunt depăşite, excesul de grăsimi din peretele arterial declanşează mecanisme care alterează structura normală a vasului. Drept rezultat, în stadiile avansate se constituie plăcile aterosclerotice ce reduc substanţial elasticitatea arterială şi îngustează până la dispariţie calibrul vasului. Prin lipsa asigurării unui flux sangvin adecvat, se constituie organopatiile aterosclerotice. Cel mai frecvent sunt interesate arterele coronare, cerebrale, renale, ale extremităţilor şi mezenterice. Consecinţele care decurg din afectarea vasculară sunt : instalarea infarctului de miocard, anginei pectorale, aritmiilor cardiace, moartea subită, hemoragiile sau accidentele ischemice cerebrale, hipertensiunea de origine renală, arteriopatia obliterantă periferică, angorul şi infarctul mezenteric.

Dată fiind gravitatea complicaţiilor aterosclerozei, se impune luarea de măsuri energice în vederea limitării tendinţei la hiperlipemie. Acest lucru este susţinut şi de studii prospective care au demonstrat că, în decurs de 20 de ani, un bărbat de vârstă adultă, cu o colesterolemie sub 200 mg%, are un risc de cinci ori mai mic de a face infarct de miocard, în comparaţie cu un subiect de vârstă similară, cu o colesterolemie ce depăşeşte 250 mg%. De asemenea, încercările experimentale de reducere cu 35% a colesterolului sangvin s-au însoţit de micşorarea cu 50% a riscului de apariţie a aterosclerozei coronariene.

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIE

Creşterea continuă şi dramatică a frecvenţei aterosclerozei şi a complicaţiilor sale în rândul populaţiei impun cu necesitate elaborarea unui plan complex de măsuri pentru prevenirea, controlul şi combaterea acestui flagel al societăţii moderne. Dată fiind relaţia demonstrată dintre creşterea grăsimilor sangvine şi ateroscleroză, apare inerentă organizarea intensivă şi extensivă a prevenirii instalării hiperlipoproteinemiilor.

Membrii societăţii trebuie să fie pătrunşi de spiritul folositor al acestor acţiuni, să fie interesaţi în a găsi îmbunătăţiri individuale, familiale ori de grup a unor măsuri generale recomandate.

Menţionăm însă că înlăturarea unor factori majori de risc ai aterosclerozei, ca hiperlipemia, nu împiedică instalarea bolii, la a cărei apariţie concură şi alte cauze. Totuşi, având în vedere că normalizarea lipemiei implică combaterea şi a altor factori care prin ei înşişi sunt favorizanţi aterogenezei (ex. alimentaţia nerațională, fumatul excesiv, alcoolismul, obezitatea, stressul etc.) se diminuă în mod evident posibilitatea evoluţiei galopante a acestei maladii.

PROFILAXIA PRIMARĂ

Profilaxia primară urmăreşte depistarea factorilor de risc hiperlipemianţi şi combaterea sau reducerea rolului lor în perturbarea metabolismului lipidic. Pentru a fi cât mai eficientă, ea trebuie pusă în aplicare încă de la vârstele cele mai fragede. Depistarea factorilor de risc hiperlipemianţi se face fie activ — prin acţiuni epidemiologice, fie în cadrul consultaţiilor periodice preventive sau la policlinici şi spitale. Este de dorit o acţiune permanentă, în locul uneia episodice.

Profilaxia primară necesită elaborarea unor principii posibil a fi puse în aplicare de către întreaga populaţie.

Un loc aparte îl ocupă analiza cazurilor provenite din familii cu antecedente de hiperlipoproteinemie şi/sau complicaţii ale acestora. Se fac măsurători lipidice la toate rudele de gradul I (copii, fraţi, surori, părinţi). Se pot decela hiperlipemii latente a căror detectare şi terapie timpurie permite limitarea sau îndepărtarea consecinţelor nefaste ale acestora asupra organismului.

Pe de altă parte, *screening*-ul familial permite identificarea modului de transmitere ereditară a bolii. Astfel, în cazul existenţei unei hipercolesterolemii la $\geqslant 50\%$ din rudele de gradul I, asociată xantomatozei tendinoase la $\geqslant 75\%$, este vorba de o hipercolesterolemie familială monogenică. În schimb, în hipercolesterolemia poligenică, la rudele de gradul I, hipercolesterolemia se constată la un procentaj de 10%, iar xantomatoza tendinoasă este în totalitate absentă.

Observaţii comparabile se pot face şi în cazul hipertrigliceridemiei. Cea monogenică se întâlneşte la $\geqslant 33\%$ din rudele de gradul I, pe când cea poligenică, sub 33%.

Scanned with OKEN Scanner

De aici rezultă potențialul mai mare sau mai mic pe care îl au membrii familiilor respective în a face hiperlipoproteinemie. De menționat că formele monogenice sunt grave — nu numai prin numărul mare al membrilor familiei la care se poate manifesta boala, ci și prin vârstele tinere la care aceasta se instalează. Sunt situații — spre exemplu, în hipercolesterolemia familială — când hiperlipemia apare încă din primul an de viață (formele homozigote), iar manifestările clinice ale aterosclerozei coronariene, între 5—20 ani. La heterozigoți, simptomatologia este asemănătoare, dar de intensitate mai redusă și cu debut în jurul vârstei de 20 de ani.

Cercetări recente au evidențiat posibilitatea diagnosticării prenatale a formelor severe de hiperlipoproteinemie. Este vorba de multiplicarea celulelor din lichidul amniotic în medii de cultură special amenajate, în care se pot decela alterări ale receptorilor capabili de a capta colesterolul sangvin și a-l introduce în mediul intracelular.

De asemenea, în perioada neonatală se poate detecta LDL din cordonul ombilical, dar prezența unor valori crescute nu certifică în mod absolut tendința la hiperlipemie, întrucât la naștere intervin mulțipli factori care cresc LDL. De-abia după trecerea unui an se apreciază cu exactitate predispoziția spre hipercolesterolemie, când LDL continuă să persiste în concentrații mai ridicate decât cele fiziologice.

In afara metodelor menționate, predispoziția ereditară spre tulburarea metabolismului lipidic poate fi uneori detectată prin identificarea markerilor genetici sau biochimici. Acest lucru se face în laboratoare specializate și nu poate fi aplicat la mase largi populaționale. Dintre posibilitățile actuale menționăm în acest sens : detectarea receptorilor LDL, necesară diagnosticării hipercolesterolemiei familiale (metodele de rutină sunt cele cu anticorpi monoclonali și se efectuează asupra limfocitelor circulante) ; determinarea concentrației apoliproteinei B pentru precizarea diagnosticului de hiperapobetalipoproteinemie (deși LDL col. este normal, LDL-apolipoprotein B este crescut — identificarea se face prin anticorpi monospecifici policlonali și tehnici ELISA — se apreciază că numărul celor care suferă de această anomalie genetică aterogenă nu este neglijabilă) ; apolipoproteinei E (cele mai mari concentrații se găsesc în HLP tipurile III și V — izoformele E_2, E_3 și E_4 sunt semnificativ crescute în hipercolesterolemiile și hipertrigliceridemiile găsite în cercetările epidemiologice) ; lipoproteina (a), atunci când crește mărește colesterolemia — riscul coronarian se ridică de 2 ori, dacă Lp(a) depășește concentrația de 30 mg% ; lipoproteinlipaza (LPL) și trigliceridlipaza hepatică (HTGL) — amândouă reduc trigliceridemia și sunt detectate prin anticorpi monoclonali — detecția activității HTGT este recomandabilă mai ales în cazurile de HLP tip III indusă genetic, iar LPL în HLP tipurile IV, V, I ; apoproteinele C—II și C—III (activatoare ale LPL) sunt reduse cantitativ sau alterate calitativ în hipertrigliceridemiile genetice.

În afara detecției riscului ereditar al hiperlipoproteinemiei, în instalarea acestei tulburări de metabolism lipidic intervin și alți factori. Dintre aceștia, cei mai semnificativi sunt : alimentația nerațională, stressul, fumatul și alcoolismul excesiv, sedentarismul, diverse maladii (hipotiroidismul, diabetul zaharat dezechilibrat, sindromul nefrotic, disglobulinemiile) etc.

Scanned with OKEN Scanner

Modalitățile prin care ele declanșează HLP au fost expuse în cadrul capitolului despre etiopatogenie. Facem numai o mențiune privind factorii alimentari. În stabilirea cauzei determinante a HLP se pot utiliza anumite teste dietetice (tabelul 4). În funcție de rezultatele obținute, HLP pot fi induse de grăsimi, glucide, consum caloric global, alcool, sau neîncadrabile în clasificarea dietetică. Subliniem că în instalarea HLP nu este necesară prezența tuturor factorilor de risc amintiți. Unul sau doi dintre aceștia sunt suficienți pentru creșterea lipemiei. Cu cât numărul lor este mai mare, iar influența hiperlipemiantă mai puternică (alimentația bogată în colesterol și grăsimi saturate, stressul, fumatul, diabetul zaharat dezechilibrat), cu atât riscul creșterii valorii hiperlipoproteinemiei este mai accentuat.

TABELUL 4

Testele dietetice utilizate pentru precizarea unor factori hiperlipemianți alimentari (după Gries — preluat de Hâncu)

Tipul de regim	Durata în zile	Calorii	Proteine % din Kcal	Lipide % din Kcal	Glucide % din Kcal	Alcool
Perioada inițială	5	izocaloric	alimentația obișnuită de acasă			
Hiperlipidic	5—10	izocaloric	15	67—70	15—20	—
Hiperglucidic	10—14	izocaloric	20	10—15	65—70	—
Bogat în alcool	3	izocaloric	10—15	25—30	20—25	30—40
Regim hipercaloric	10	hipercaloric	20—25	40	35—40	—

O dată identificați factorii de risc hiperlipemianți, urmează eradicarea lor sau limitarea influenței acestora asupra metabolismului lipidic. Acest lucru implică acțiuni de educație sanitară în rândul întregii populații, dar mai ales în rândul focarelor vizate.

În ceea ce privește prezența *tarelor genetice,* cel puțin în stadiul actual al posibilităților medicale, ele nu pot fi remediate. În schimb se poate interveni prin examenul prenuptial pentru a evita concepția de copii cu potențial mare de a dezvolta HLP. De asemenea, rudele de gradul I, mai ales dacă li s-au identificat markeri genetici sau biochimici, trebuie atenționate asupra riscului hiperlipemiant la care sunt dispuse, evitându-se intervenția în viața acestora a factorilor de risc amintiți.

Alimentația rațională joacă un rol esențial în prevenirea apariției unor hiperlipoproteinemii și în diminuarea intensității celor deja existente. Numeroase studii efectuate în întreaga lume, susțin faptul că orice altă metodă de tratament este sortită eșecului, dacă bolnavul continuă să consume mari cantități de colesterol și grăsimi saturate. Se susține necesitatea micșorării rației de colesterol alimentar sub 300 mg/zi. Deși este aparent ușor de recomandat acest lucru, pentru omul civilizației contemporane, numărul impresionant de produse ultrarafinate oferit de rețeaua comercială în țările dezvoltate economic constituie un impediment în decizia bolnavului de a renunța la anumite

Scanned with OKEN Scanner

produse nutritive. Totuşi, conştientizarea rolului nociv al excesului de grăsimi animale, bogate în lipide saturate şi colesterol (în condiţiile în care gradul de efort fizic din mediul urban a scăzut semnificativ) a dezlănţuit în ultimele două decenii în rândul unei pături din ce în ce mai largi din rândul populaţiei o selectivitate în alcătuirea meniurilor. Acestor încercări, unii producători din industria alimentară au căutat să le răspundă prin realizarea de noi tipuri de produse care să satisfacă cerinţelor acestei categorii de consumatori. Se susţine chiar necesitatea etichetării pe fiecare aliment a conţinutului în grăsimi saturate şi colesterol. În felul acesta, subiecţii cărora li s-a făcut educaţia sanitară au posibilitatea să-şi selecteze singuri produsele nutritive. Se realizează astfel împletirea preferinţelor culinare cu regimurile alimentare reduse în lipide aterogene. În general, cei care abuzează de grăsimi (40—45% din raţia calorică) trebuie să şi le reducă treptat până la 20—25% din aportul caloric. Este de asemenea de dorit ca valorile colesterolului consumat să scadă la cei cu hipercolesterolemii marcate chiar până la 100 mg/zi.

Restricţia de grăsimi presupune, în condiţiile necesităţii păstrării aportului energetic, creşterea compensativă a glucidelor, dar numai a celor provenite din legume, fructe şi pâine integrală. Dacă subiectul este supraponderal, se urmăreşte în paralel scăderea cantităţii de calorii ingerate.

În ultimii ani, un accent deosebit în prevenirea şi combaterea creşterii colesterolemiei s-a pus pe mărirea proporţiei grăsimilor nesaturate din alimentaţie. Pentru a se împiedica ascensiunea colesterolului sangvin, este nevoie ca în dietă, raportul între acizii graşi polinesaturaţi şi cei saturaţi să fie peste 1 (tabelul 5).

TABELUL 5

Conţinutul unor alimente în acizi graşi polinesaturaţi (P), monosaturaţi (M), saturaţi (S) şi valoarea raportului P/S
(după Dumitrescu Constantin, 1987)

Alimentul	L	S	M	P	P/S
lactate	20	26	17	6	0,05
carne	27	24	32	24	0,21
peşte	1	1	1	4	1,37
ouă	3	2	3	3	0,34
unt	16	21	14	4	0,0
margarină	10	7	11	17	0,54
untură	7	6	7	8	0,28
ulei	2	1	2	9	2,71
vegetale	1	1	1	3	1,00
nuci	1	—	1	2	0,90
cereale	9	9	8	16	0,7

Nu trebuie căzut nici în extrema folosirii excesive a uleiurilor vegetale polinesaturate. În cantităţi mari, ele exercită efecte bacteriostatice asupra florei intestinului gros, accelerează procesul de senescenţă, diminuează concentraţia HDL şi deţin un potenţial rol cancerigen. Se poate

Scanned with OKEN Scanner

chiar ajunge la situația paradoxală de creștere a lipoproteinelor aterogene. În afara celor menționate în prevenția instalării HLP, deosebit de importantă este natura acizilor grași polinesaturați ingerați. Unii dintre aceștia au proprietăți hipocolesterolemiante minore și au fost notați după criterii structurale cu ω_6 (ex. acidul linoleic). Spre deosebire de aceștia, există și acizi grași polinesaturați — notați cu ω_3 (acidul linolenic din grăsimile din plante și animale și cel eicosapentaenoic din uleiurile de pește), care dețin un evident potențial hipocolesterolemiant. În stare naturală, ponderea cea mai mare o au însă cei notați cu ω_6.

În alcătuirea meniurilor trebuie ținut cont ca raportul dintre acizii grași ω_6 și ω_3 să fie cât mai mic (tabelul 6).

TABELUL 6

(După Dumitrescu Constantin, 1987)

Denumirea	ω_6 %	ω_3 %	Raportul ω_6/ω_3
Uleiuri			
floarea soarelui	52	0,3	170
porumb	50	1,6	31
măsline	11	0,7	16
Margarine			
dure (animale și vegetale)	4,6	11,4	0,4
dure (numai vegetale)	9,9	2,7	3,7
moi (animale și vegetale)	8,8	11,6	0,8
moi (numai vegetale)	21,1	2,1	10
Carne			
vită	2	1,3	1,5
miel	2,5	2,5	1
porc	7,4	0,9	8,2
pui	13,5	0,7	19
heringi	1,4	15,8	0,1
Ouă	11,1	urme	11
Cartofi	56,5	17,2	3,3
Fasole	28,2	40	0,7

Se constată că unele uleiuri au acest raport foarte ridicat, ceea ce le scade eficiența antihipercolesterolemiantă.

Un alt aspect de care trebuie ținut seama în prevenția hiperlipoproteinemiilor este modificarea structurii grăsimilor vegetale în procesul de prelucrare industrială din forma „cis" (reduc colesterolemia) în forma „trans", care are efecte contrarii.

Din cele prezentate rezultă că prevenirea hipercolesterolemiilor alimentare, necesită luarea în considerație a mai multor aspecte privind natura grăsimilor ingerate.

Profilaxia primară a HLP poate fi de asemenea obținută crescând proporția de fibre alimentare în rația zilnică. Ele dețin proprietatea de

Scanned with OKEN Scanner

a capta o mare parte din acizii biliari eliminați intestinal, cărora, împiedicându-le rezorbția le crește eliminarea fecală. Reducerea cantității acestora din organism induce devierea căilor metabolice spre conversia colesterolului hepatic în acizi biliari, având drept consecință scăderea disponibilității acestuia pentru a fi preluat de fluxul sangvin. De asemenea, prin modificarea florei microbiene se accentuează tulburarea de resorbție a acizilor biliari și, implicit, determină sustragerea unei părți din pool-ul colesterolic pentru refacerea pierderilor biliare. Totodată, în reducerea colesterolemiei, fibrele alimentare intervin prin legarea unei importante cantități de lipide din hrana consumată, împiedicând-o să fie absorbită. În același timp, ele măresc viteza de înaintare a bolului fecal și micșorează timpul de contact dintre grăsimi și mucoasa intestinală, stimulând de asemenea excreția biliară de colesterol, care nu mai este rezorbit decât parțial. Prin reducerea posibilității de absorbție a glucidelor rafinate se scade și tendința la hipertrigliceridemie. Cele mai bune rezultate hipolipemiante se obțin prin folosirea tărâței de cereale și a altor produse de măciniș. Se afirmă că efectul fibrelor cerealiere este incomparabil superior celor din legume și fructe. În unele țări s-a mers până la îmbogățirea unor produse alimentare cu celuloză, din al căror consum să se asigure cel puțin 2 g pe zi. Mai multe firme americane din industria alimentară (I.T.T. Continental, Campbell, Tagertt) s-au preocupat de a lansa pe piață pâine cu adaos de tărâțe, care să răspundă cerințelor bolnavilor cu tendință la hiperlipemie. Ea are un conținut caloric scăzut, dar ridicat în fibre cerealiere, fiind astfel utilă și în combaterea obezității.

Combaterea *stressului*, alături de alimentația echilibrată, reprezintă două dintre cele mai eficiente metode prin care se limitează instalarea HLP. Din aceste considerente, crearea unor condiții de relaxare psihică, de evitare a agresiunilor nervoase, de practicare în mod plăcut a activităților profesionale sau casnice, reprezintă modalități necesare creării unui climat de echilibru psihoemoțional. Ritmul de muncă și intensitatea efortului depus trebuie încadrate în limitele fiziologice ale organismului. Respectarea orelor de odihnă, păstrarea relațiilor de bună vecinătate cu colocatarii, neantrenarea conflictelor la locul desfășurării meseriei, crearea unor condiții decente de locuit, plimbări repetate în spații verzi, creează premisele limitării apariției eventualelor stări de încordare psihică întâlnite în societatea actuală.

Împotriva *fumatului* măsurile se adresează diferențiat celor care nu fumează sau care deja au căpătat acest obicei. Pentru cei din prima categorie se preconizează intensificarea acțiunilor de educație sanitară antifumat prin intermediul mijloacelor mass-media — în special în școli, universități, cluburi pentru tineret. De asemenea, se impune atât reducerea propagandei pentru tutun și țigări de orice fel, cât și intensificarea rolului pozitiv de nefumător al părinților, prietenilor, profesorilor, colegilor de serviciu, corpului medical. Pentru cei care deja fumează, abandonarea acestui obicei întâmpină numeroase dificultăți, datorită eficienței îndoielnice a metodelor existente. Totuși, anumite rezultate pozitive obținute chiar la nivel populațional justifică aplicarea lor. Dintre acestea menționăm: prezentarea în timpul convorbirilor individuale purtate de medic sau psiholog a efectelor nefaste ale fumatului asupra sănătății; psihanaliză; metode de autocontrol cu rol în schimbarea comportamentului și atitudinii față de țigări (evitarea

Scanned with OKEN Scanner

circumstanțelor în care se fumează, utilizarea unor substituenți ca guma de mestecat etc.) ; practicarea strategiei aversiunii ; metode farmacoterapice ; acupunctură ; terapia de grup sau în dispensare antitabagice. În eventualitatea că măsurile amintite au eșuat, se recomandă : evitarea inhalării profunde, fumatul doar pe jumătate a țigaretelor, utilizarea filtrului, fumatul de pipă sau țigări de foi (mai puțin nociv) etc. Trebuie de asemenea asigurată protecția nefumătorilor împotriva inhalării pasive a fumului de țigară în colectivitățile în care se găsesc.

Combaterea *alcoolismului* întâmpină de asemenea numeroase dificultăți. Obținerea de rezultate pozitive apar numai după analiza cauzelor consumului de alcool (insatisfacții profesionale, socioeconomice, familiale, sexuale, tradiție, ambianță, acces nelimitat la băuturi alcoolice) și găsirea unor rezolvări cât mai satisfăcătoare problemelor care împing spre alcoolism.

Reducerea greutății corporale în caz de *obezitate* implică o strânsă colaborare între pacient și medic, date fiind dificultățile care trebuie depășite. Măsurile care trebuie întreprinse sunt redate pe larg în capitolul destinat profilaxiei și terapiei obezității.

Sedentarismul trebuie eradicat, date fiind multiplele efecte negative pe care le aduce stării de sănătate. Se prevăd în acest sens luarea de măsuri, atât la nivel individual, cât și populațional, prin care să se constientizeze pericolul inactivității fizice, și aspectele benefice ale practicării sportului în combaterea sau limitarea gravității HLP. Se dau îndrumări privind tipul efortului ce trebuie practicat (mers pe jos rapid, alergare, ciclism, înot), intensitatea și durata desfășurării acestuia, periodicitatea repetării activității fizice (trebuie consumate cel puțin 1 000 Kcal/săptămână, ceea ce echivalează cu 3—5 zile de efort săptămânal).

În ceea ce privește prezența *bolilor hiperlipemiante* — ca hipotiroidismul (scade catabolismul lipidic), diabetul zaharat dezechilibrat (scade activitatea lipoprotein-lipazei), sindromul nefrotic etc. — ameliorarea sau vindecarea suferinței de bază normalizează și tabloul lipidic.

Măsurile care privesc profilaxia primară a HLP își pierd eficacitatea dacă nu sunt aplicate de toți indivizii societății. Trebuie trezit interesul populației pentru respectarea recomandărilor făcute, chiar dacă aceasta implică renunțarea la anumite obișnuințe care adeseori au caracter de categorie socială, etnologică, sau profesională.

PROFILAXIA SECUNDARĂ

Aceasta cuprinde depistarea hiperlipoproteinemiilor și terapia lor. Identificarea cazurilor cu tulburări ale metabolismului lipidic trebuie realizată cât mai precoce, pentru a limita în urma tratamentului hipolipemiant, acțiunea aterogenă a HLP. Este nevoie ca depistarea să se bazeze pe acțiuni epidemiologice permanente, bine organizate. În cadrul activității de spital sau policlinică, preocuparea pentru decelarea cazurilor cu HLP trebuie să constituie o componentă perpetuă a practicii medicale.

De o importanță deosebită este depistarea bolii la copii. Acțiunile de identificare a HLP vor viza în special „focarele" în care s-au evidențiat factorii de risc hiperlipemianți. Prezența HLP impune instituirea unui tratament precoce și energic. Prin măsurile terapeutice luate se urmă-

Scanned with OKEN Scanner

reşte readucerea lipemiei, colesterolemiei şi trigliceridemiei la limitele fiziologice sau cât mai aproape de acestea. Se poate obţine astfel micşorarea riscului aterogen al HLP.

PROFILAXÍA TERŢIARĂ

Urmăreşte prevenirea instalării sau reducerea complicaţiilor care rezultă din evoluţia naturală a hiperlipoproteinemiilor (ateroscleroză, litiază biliară , iar după unii autori neoplasmul colonic). Acest lucru se poate realiza prin diagnosticarea timpurie a tulburărilor metabolismului lipidic, tratamentul lor corect, supravegherea atentă a evoluţiei HLP şi intervenţia terapeutică promptă în cazul creşterii anormale a valorilor lipoproteinelor.

TRATAMENTUL HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

Tratamentul hiperlipoproteinemiilor este unul dintre cele mai importante modalităţi de influenţare a aterogenezei. Scopul său este de a reduce lipidele şi lipoproteinele plasmatice până la concentraţii normale sau apropiate de normal pentru decada de vârstă respectivă şi menţinerea la aceste niveluri în condiţii de activitate cotidiană practic nemodificată. Terapia se începe — după unii autori (Mincu şi Hâncu, 1986) — când colesterolemia depăşeşte 260—270 mg% (peste 300 mg la cei având mai mult de 70 ani) trigliceride peste 200 mg% (peste 250 mg% la cei peste 70 ani). În cazul asocierii altor factori de risc aterogeni, tratamentul se începe de la valori mai scăzute ale lipidelor plasmatice ; colesterolemie 220—260 mg%, trigliceridemie 150—200 mg%. Metodele folosite sunt : regimul alimentar, efortul fizic, medicaţia hipolipemiantă, cura hidrominerală şi terapia chirurgicală. Selectarea lor se face ţinând seama de tipul de HLP, forma etiologică, complicaţiile cardiovasculare, încercările anterioare de tratament şi rezultatul lor, posibilităţile bolnavului de respectare a indicaţiilor medicale. În general, terapia se începe prin dieta asociată creşterii volumului de efort fizic. Dacă după 3—6 luni spectrul lipoproteic nu se modifică, se introduce medicaţia hipolipemiantă, fără a abandona primele două metode. Tratamentul este de lungă durată şi necesită dispensarizarea de-a lungul mai multor ani.

REGIMUL ALIMENTAR

Se apreciază că orice încercare de ameliorare a spectrului lipoproteic în absenţa respectării unei diete corecte este sortită eşecului. Acesta este şi motivul pentru care începutul tratamentului HLP se face ţinând un regim hipolipemiant, la care nu se renunţă nici dacă este nevoie de asocierea altor măsuri terapeutice. Obţinerea de bune rezultate implică cunoaşterea factorilor de protecţie alimentari şi aplicarea consecventă a prescripţiilor dietetice.

INFLUENŢA PRINCIPIILOR NUTRITIVE ASUPRA REDUCERII HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

Numeroase studii antiaterogene au evidenţiat faptul că o serie de principii nutritive deţin capacitatea de a reduce valoarea colesterolemiei şi/sau trigliceridemiei. Rezultatele obţinute permit modificarea

Scanned with OKEN Scanner

anumitor obiceiuri alimentare în scopul asigurării concentrației normale a grăsimilor plasmatice.

Lipidele

Influența grăsimilor alimentare asupra lipemiei este rezultatul efectului diferitelor grupe de acizi grași : grăsimile polinesaturate (din uleiul de germeni de porumb, floarea-soarelui, pește) determină scăderea colesterolului ; cele mononesaturate (uleiul de măsline) nu produc modificări, în timp ce grăsimile saturate măresc colesterolemia.

Acizii grași polinesaturați (AGPN) din seria ω_6 (cap de serie acidul linoleic) au o acțiune hipocolesterolemiantă mult mai redusă decât cei din seria ω_3 (cap de serie acidul linolenic). Astfel, în cantități egale, uleiul de ficat de morun este de 4 ori mai activ decât uleiul de porumb (*Durand* și colab., 1978). Uleiurile vegetale care conțin acid linolenic în cantități mai mari — cum este uleiul de nucă — sunt mai eficace decât alte uleiuri cu conținut ridicat de acid linoleic, dar sărace în acid linolenic — ca uleiul de porumb (Rousset și colab., 1984). Numeroase alte studii au demonstrat importanța creșterii procentului de acizi grași ω_3 în rația alimentară. Nerum și Devon au administrat acești AGPN timp de 3 săptămâni la persoane sănătoase, în cantitate de 8 g/zi. S-a constatat nu numai reducerea colesterolemiei, dar și a trigliceridemiei. A scăzut sensibil nivelul LDL, în timp ce HDL-col a crescut nesemnificativ. În fosfolipide s-a constatat o scădere a concentrației acizilor grași din clasa ω_6 în favoarea acizilor grași ω_3. Prin utilizarea a 2 g de acid eicosapentaenoic (ω_3), parțial purificat și repartizat în 3 prize zilnice, timp de 4 săptămâni, s-a obținut o diminuare a agregării trombocitelor, probabil datorită creșterii raportului acid eicosapentaenoic/acid arahidonic (acidul arahidonic mărește producția de tromboxan — vasoconstrictor și agregant plachetar — și scade sinteza de prostaglandină I_2 — antiagregantă și vasodilatatoare). Beneficiul obținut constă în întreruperea a încă unei verigi aterogene (microtrombogeneza).

Din cele prezentate rezultă că folosirea în nutriție a grăsimilor polinesaturate, bogate în acid linolenic și acid eicosapentaenoic poate avea efecte favorabile în reducerea HLP, cu consecințe cardiovasculare. Totuși, mărirea exagerată a cantității de acizi grași din seria ω_3 favorizează procesele de îmbătrânire, fragilizează membranele fosfolipidice și poate duce chiar la instalarea unor fenomene de necroză cardiacă. Mai mulți autori au arătat că rațiile alimentare foarte boate în ulei de pește crește riscul la ischemie a miocardului șobolanilor, ca urmare a modificării compoziției chimice în acizi grași a fosfolipidelor, în urma includerii acizilor eicosapentaenoic și docosahexaenoic, care sunt ușor peroxidați (Gudjamsson, 1981). La bolnavii care mor prin ischemie miocardică se înregistrează o sensibilă creștere a conținutului de acid dacosahexaenoic.

În aceste condiții, raportul experților F.A.O./O.M.S. (1981) recomandă să se limiteze consumul de acizi grași esențiali la 3% din rația calorică — valoare care poate crește la 4,5% în timpul sarcinii și la 5—7% în timpul lactației. Aportul crescut de acizi grași nesaturați implică un necesar corespunzător de antioxidanți, în special de vitamina E, deoarece în caz contrar sunt favorizate procesele de lipoperoxidare cu efecte grave asupra organismului, acizii grași polinesaturați devenind din factori de protecție, factori de risc.

Scanned with OKEN Scanner

În practica nutrițională se estimează că raportul dintre vitamina E (mg/100 g) și conținutul de AGPN (%) trebuie să fie egal sau mai mare de 0,6, pentru a evita acumularea peroxizilor sau a radicalilor liberi care influențează negativ starea de sănătate (Segal, 1986).

Implicații în creșterea lipemiei au și acizii grași „trans" care nu se găsesc în grăsimile naturale, dar pot fi prezenți în proporție de 15% în uleiul de soia hidrogenat selectiv, 25—33% în margarina tare și 15—25% în margarina moale.

Cercetări recente acuză procedeele industriale de prelucrare a acestor uleiuri, prin care o parte din acizii grași esențiali se saturează și, mai mult decât atât, prin hidrogenare ar modifica structura stereochimică a acestor acizi cu trecere din forma „cis" în forma izomeră „trans". S-a dovedit că acizii grași forma „trans" din grăsimile hidrogenate au o acțiune antagonistă față de acizii grași esențiali, și anume, ar constitui ei înșiși factorii de risc pentru apariția hiperlipoproteinemiilor.

Studii făcute în Anglia au relevat că persoanele care consumau margarine bogate în acizi grași polinesaturați aveau colesterolul seric cu 20% mai scăzut decât cele care consumau margarine mai sărace în acizi grași polinesaturați. Însă aceste studii nu au ținut inițial seama de efectul acizilor grași forma „trans" aflați în margarină. Când s-au administrat grăsimi hidrogenate cu 50% acizi grași „trans", colesterolul seric a fost cu 14% mai mare decât la indivizii hrăniți cu grăsimi animale, chiar dacă acestea conțineau cu 25% mai multe grăsimi saturate. Rezultă că acizii grași forma „trans" au potențial mai mare de a crește colesterolul, decât grăsimile saturate. Astfel se explică de ce margarinele care conțin grăsimi cu conținut mare de acizi grași forma „trans" pot să crească, în loc să scadă colesterolul.

Glucidele

În ultimele decenii, mai multe studii au stabilit o corelație între creșterea consumului de zahăr în țările dezvoltate și incidența hiperlipoproteinemiilor.

Antonis și Bersohm (citat de McGill, 1979) au urmărit hipertrigliceridemia la persoanele a căror rație alimentară conține cantități sporite de glucide. La persoanele tinere, sănătoase, după utilizarea unor cantități mari de glucide, timp de 3—7 zile, se înregistrează o creștere a lipidelor serice, a LDL-ului și trigliceridelor, care după alte 7—14 zile se reduc treptat, până revin la normal (Little și colab., 1979). În același timp, Keys și colab. (1971) au determinat o creștere a nivelului colesterolului în sângele persoanelor care au primit rații de 180 g zaharoză. Comunicări similare privind posibilitatea efectului hiperlipemiant al zaharozei au făcut mai mulți cercetători. O serie din aceștia menționează că hiperlipidemia și betalipoproteinemia sunt însoțite de o creștere a cantității de colesterol din sânge (*Lees* și colab., 1965; Barter și colab., 1971). Unii autori susțin că la tinerii sănătoși influența glucidelor asupra grăsimilor sangvine este limitată (Grande, 1974).

Cercetările comparative privind lipoproteinele și lipidele serice la pacienții cu boală ischemică și la persoanele sănătoase, au arătat că administrarea zaharozei determină o creștere a concentrației componentelor lipidice predominant la cei bolnavi. La aterosclerotici cu hiperlipidemie, introducerea în dietă a 200—240 g zahăr, fără a modifica valoarea calorică a rației, a determinat o creștere a trigliceridelor sangvine.

Scanned with OKEN Scanner

Studiul comparativ al influenței glucidelor asupra lipidelor plasmatice la pacienții cu hiperlipemie a arătat că fructoza provoacă o creștere pronunțată a concentrației trigliceridelor. O atenție mai mică o au zaharoza și glucoza, în timp ce amidonul reduce nivelul lipidelor sagvine (Dunnigan, 1970). Rezultatele obținute pot avea o consecință practică pentru bolnavii cu HLP. În modificarea spectrului lipidic, natura hidraților de carbon are o influență determinantă.

În afara celor menționate, mai remarcăm : zaharoza mărește nivelul lipidelor și lipoproteinelor cu densitate mică, în măsură mai redusă decât dieta cu lactoză (Turmi, 1979) ; în procesele de absorbție a colesterolului exogen, lactoza are o influență mult mai mică decât fructoza ; pectina a demonstrat efecte hipocolesterolemiante mult mai evidente decât cele obținute prin folosirea celulozei.

Date fiind consecințele hiperlipemiante ale hidraților de carbon, orientarea generală este în direcția scăderii consumului de glucide rafinate. Pot fi folosite încă alte componente polizaharidice (celuloză, hemiceluloză, derivați uronici, lignină, pectină), care scad absorbția lipidelor alimentare (ex., pectina posedă capacitatea de a lega o cantitate de grăsimi de patru ori mai mare decât masa ei).

Proteinele

Diverse studii folosind proteine vegetale (în special din soia) au demonstrat că acestea au acțiune hipocolesterolemiantă (Kritchevsky, 1981). Instalarea hipercolesterolemiei și a aterosclerozei poate fi obținută experimental chiar în absența colesterolului alimentar numai prin consumul de proteine animale, în special de cazeină. Înlocuirea lor cu proteine vegetale din soia determină o puternică acțiune de inhibare a creșterii colesterolemiei. Cercetări ulterioare au arătat că există diferențe semnificative între diversele surse de proteine animale și vegetale în ceea ce privește efectul hiperlipemiant.

Proteinele oului de găină, de exemplu, mențin nivelul colesterolului la aceeași valoare ca în situația când se consumă proteine vegetale (gluten). Cea mai puternică exprimare a colesterolemiei și aterogenezei se manifestă prin folosirea ca sursă de proteine, a lactalbuminei și cazeinei, mai puțin intensă în cazul cărnii de vită și de porc și neînsemnată la administrarea proteinei din ou. Dintre proteinele vegetale, proteinele din soia exercită un puternic efect hipocolesterolemiant, chiar și în condițiile adăugării de colesterol în dietă (Huff și Caroll, 1980 ; Kritchevsky, 1981 ; Terpestra, 1982).

În ultimii ani s-au efectuat numeroase cercetări privind acțiunea proteinelor alimentare asupra conținutului lipidelor și colesterolului sangvin la persoanele sănătoase și cu hipercolesterolemie. S-a stabilit că dieta cu proteine de soia are o acțiune hipocolesterolemiantă mult mai bine exprimată decât efectul hipolipidic. Dieta cu proteine din soia realizează o diminuare remarcabilă a colesterolului total, a LDL-colesterolului și betalipoproteinelor la bolnavii cu hipercolesterolemie (McCluskey și colab., 1982). În schimb, la persoanele sănătoase, cu un conținut normal de colesterol seric sau cu un grad mic de hipercolesterolemie, ratia cu proteine de soia nu are un efect hipocolesterolemiant (Van-Raaij și Katan, 1981). Pe baza acestor date s-a tras concluzia că hipercolesterolemicii sunt mai sensibili la proteinele din soia decât persoanele cu conținut normal de colesterol.

Scanned with OKEN Scanner

Numeroşi autori corelează acţiunea hipocolesterolemiantă a proteinelor vegetale cu conţinutul acestora în saponine, sitosterol şi fibre alimentare. Totuşi, dietele din care s-au eliminat saponinele au păstrat acţiunea hipocolesterolemiantă (Nagata şi colab., 1981). Mai multe cercetări (Huff şi Carroll, 1980; Nagata şi colab., 1981) au demonstrat că acţiunea hipocolesterolemiantă se datoreşte spectrului specific de aminoacizi. Acţiunea hipocolesterolemiantă a produselor de soia pare a se datora conţinutului scăzut de aminoacizi cu sulf.

După alţi autori, excedentul în anumiţi aminoacizi ai proteinelor vegetale intervine în acţiunea hipocolesterolemiantă. Olson şi colab., (1970) au demonstrat că utilizarea acidului glutamic ca sursă neesenţială de azot antrenează o hipocolesterolemie. Borzano şi colab., (1972) raportează efectul hipocolesterolemiant al glutamatului cu diminuarea sintezei de LDL, asociată cu o scădere a intrării colesterolului în pool-ul plasmatic.

Experimental s-a stabilit că dietele cu proteine din soia elimină o cantitate mai mare de steroli prin fecale, decât dieta de cazeină (Terpestra, 1982). Totodată, cercetările cu colesterol marcat au evidenţiat faptul că viteza de oxidare şi turnoverul colesterolului au fost accelerate la animalele care au primit proteine din soia faţă de cazeină (Nagata şi colab., 1981). S-a observat că nivelul crescut al colesterolului din plasma iepurilor care au consumat o dietă cu cazeină se poate corela cu o micşorare a producţiei de acizi biliari, a turnoverului colesterolului şi s-a demonstrat o interacţiune între proteine şi absorbţia acizilor biliari (Huff şi Carroll, 1980; Nagata şi colab., 1981). În toate cazurile, animalele care au primit proteină de soia au avut o absorbţie intestinală scăzută a colesterolului şi acizilor biliari.

Totodată, se consideră că proteinele vegetale au o acţiune hipocolesterolemiantă prin modificarea excreţiei hepatice a colesterolului, deoarece în cazul alimentaţiei vegetale colesterolul se elimină prin bilă în mai mare măsură decât se secretă în sânge.

Fibrele alimentare

S-a constatat că celuloza, hemicelulozele, pectinele, gumele etc. au o influenţă benefică în hiperlipemii. Ele produc o reducere notabilă a colesterolului total, a trigliceridelor şi fosfolipidelor serice, colesterolului şi trigliceridelor hepatice, în timp ce eliminarea de colesterol, trigliceride şi acizi biliari prin fecale creşte.

Îmbogăţirea regimului alimentar cu rădăcinoase, tuberculi, legume verzi şi cereale integrale, în condiţiile ingerării de zaharoză, este asociată cu o reducere a concentraţiei de VLDL-colesterol, de LDL-colesterol şi de colesterol total (Frasier, 1977). Efectul hipocolesterolemiant al fibrelor este influenţat de cantitatea şi calitatea fibrelor din raţie (Smith şi colab., 1985). Astfel, administrarea de fulgi de ovăz nu a determinat modificări semnificative în totalul de colesterol, HDL-colesterol şi trigliceride serice, (Judd şi Truswell, 1982), în timp ce ingerarea de tărâţe de ovăz a provocat o reducere progresivă a procentului de colesterol total, LDL-colesterol, şi a crescut puternic excreţia fecală a acizilor biliari, (Kirby şi colab., 1981).

Majoritatea lucrărilor menţionează că folosirea unei diete bogate în fibre alimentare determină o reducere a concentraţiei colesterolului în plasmă şi se subliniază necesitatea realizării unor produse speciale bogate în fibre.

Scanned with OKEN Scanner

În afară de preparatele din tărâțe de grâu, se realizează produse din tărâțe de porumb, orz, ovăz și din coji de soia, ultimele având un pronunțat efect favorabil asupra metabolismului lipidic, producând o marcantă reducere a colesterolemiei (Madar, 1985).

Un efect pozitiv se înregistrează la administrarea de substanțe pectice și gume vegetale. Diverse cercetări au ajuns la concluzia că dietele suplimentate cu pectină au un efect superior celor cu tărâțe de grâu în ceea ce privește reducerea colesterolului plasmatic.

Metodele de rezonanță magnetică au evidențiat faptul că în urma interacțiunii pectinei cu grăsimile rezultă o emulsie cu micelii de densitate mică. Se formează punți de hidrogen, cu participarea grupărilor carbonilice ale pectinei. Ca urmare, în condiții optime, pectina leagă de 4 ori mai multe lipide decât masa proprie, împiedicând absorbția acestora. Totodată, pectina intensifică metabolismul colesterolului (Kasper, 1979) și determină o creștere a excreției prin fecale a acestuia.

După 4—6 săptămâni de administrare a pectinei, colesterolemia se reduce, iar cantitățile existente în ficat diminuează și ele. Pe de altă parte, se mărește excreția de acizi biliari, a căror legare de fibrele alimentare limitându-le reabsorbția, implică micșorarea pool-ului colesterolului.

În aceste condiții, regimurile îmbogățite cu pectină au dat bune rezultate în prevenirea HLP sau reducerea valorilor hiperlipemiei. Astfel, la bolnavii cu hipercolesterolemie, administrarea a 9 g pectină pe zi, timp de 9 luni, a diminuat cu peste 10% colesterolemia (Forman și Schuceman, 1982). Mai mulți autori consideră necesar ca și la persoanele sănătoase, jumătate din aportul de fibre să fie asigurat de fructe și legume bogate în substanțe pectice (Segal și colab., 1986). Guma guar, guma acacia și alte gume vegetale exercită un efect similar cu pectina, producând o scădere a nivelului colesterolului din LDL și VLDL, uneori chiar cu eficiență mărită (Koo și Statan, 1981).

Vitaminele

Studiile clinice, morfologice și biochimice au scos în evidență că în etiologia și patogenia hiperlipoproteinemiilor vitaminele au un rol important. Se acordă importanță tuturor vitaminelor din grupa B, vitaminei C, vitaminelor A și E.

Se cunoaște faptul că în țările dezvoltate industrial, cu o mare frecvență a tulburărilor metabolismului lipidic, s-a pus în evidență o largă răspândire a hipovitaminozelor latente (Ginter, 1975).

Cauzele care le provoacă sunt foarte diverse : insuficiența vitaminelor în alimentație, determinată de caracterul sezonier al unor produse nutritive ; o structură nerațională a rației, ca urmare a creșterii ponderii produselor rafinate cu densitate calorică mare și, mai ales, un raport necorespunzător între grăsimile animale și vegetale ; o încărcare neuroemoțională, psihică și fizică de durată ; factori determinați de vârstă.

S-a constatat că o slabă vitaminizare în condițiile unui aport crescut de colesterol, provoacă o mai evidentă creștere a colesterolemiei, comparativ cu dieta normală în vitamine și cu aceeași cantitate de colesterol. Prin folosirea la iepuri a unei rații alimentare caracterizate printr-un excedent de lipide, dar cu un deficit de vitamine E și C și bioflavone, s-a produs instalarea HLP și aterosclerozei în câteva luni. Paralel s-a produs și peroxidarea lipidelor. Ateroscleroza s-a instalat de trei ori

Scanned with OKEN Scanner

mai repede la şobolanii cărora li s-a administrat o dietă colesterolemiantă cu deficit de vitamine B_1, B_2, B_6, PP şi folat (Mironcik, 1983).

Explicaţia este datorată, în parte, faptului că deficitul de B_1, B_2, B_6, PP inhibă formarea de piruvat-dehidrogenază, ceea ce conduce la creşterea nivelului piruvatului şi lactatului. Metaboliţii acumulaţi sunt utilizaţi pentru sinteza lipidelor. Redăm în continuare câteva aspecte legate de potenţialul lipolipemiant al unor vitamine.

Vitamina PP influenţează atât metabolismul colesterolului cât şi al trigliceridelor. Efectul hipotrigliceremiant al acidului nicotinic se explică prin creşterea lipoproteinlipazei şi amplificarea captării de către ţesutul adipos a acizilor graşi rezultaţi prin hidroliza trigliceridelor endogene şi exogene (Kuksis şi Moker, 1978).

Acidul nicotinic poate determina scăderea colesterolemiei prin : micşorarea sintezei hepatice a colesterolului (la nivelul trecerii beta-hidroxi-beta-metilglutarilcoenzimei A în mevalonat), creşterea catabolismului mitocondrial al colesterolului şi reducerea conversiei lipoproteinelor de foarte mică densitate în lipoproteine de densitate mică.

Acidul pantotenic şi inozitolul au dat rezultate clinice bune realizând o normalizare a metabolismului lipidic, a coagulării sângelui şi o îmbunătăţire a activităţii miocardului la bolnavii cu ischemie.

Colina se remarcă şi ea prin efecte hipocolesterolemiante.

Vitamina C participă la reglarea proceselor de schimb lipidic, are capacitatea de a reduce nivelul colesterolului seric şi măreşte activitatea lipoproteinlipazelor, scăzând astfel trigliceridemia (Church şi colab., 1984 ; Yoshioka şi colab., 1984).

Hipovitaminoza C de scurtă durată nu exercită nici o influenţă asupra nivelului colesterolului, dar dacă se menţine carenţa latentă în vitamină C mai mult de 3 luni, ca regulă generală se constată, la cobai, o acumulare de colesterol în ficat şi o hipercolesterolemie (Ginter şi colab., 1965, 1969). Acest fenomen a fost confirmat de numeroşi alţi autori. Efectul hipercolesterolemiant depinde de durata carenţei în vitamina C şi de componenta lipidică a regimului. Dacă se adaugă 3% colesterol, hipovitaminoza provoacă o acumulare a colesterolului în numeroase organe, în special în aorta toracică.

Între vitmina C şi nivelul colesterolului există, până la un anumit punct, o corelaţie negativă semnificativă : cu cât este mai ridicată concentraţia de vitamină C, cu atât este mai scăzut nivelul colesterolului. Totuşi, dacă hipercolesterolemia se produce la subiecţii bine aprovizionaţi cu vitamina C, cauza hipercolesterolemiei fiind datorată unui alt factor decât carenţa în ascorbat, terapia cu vitmina C este ineficace. Hipercolesterolemiile condiţionate genetic sunt datorate carenţei în receptori pentru lipoproteinele plasmatice cu densitate mică la suprafaţa celulelor şi este improbabil ca vitamina C să influenţeze această situaţie.

Date fiind multiplele aspecte asupra sănătăţii pe care le ridică menţinerea unei concentraţii optime de vitamină C, în ultimii ani se încearcă îmbogăţirea produselor alimentare cu acid ascorbic. Deoarece alimentele vegetale bogate în vitamină C au un caracter sezonier, se poate trage concluzia că în anumite perioade omul se găseşte într-un deficit latent în această vitamină. Carenţa este accentuată de pierderile prin prelucrare industrială şi cea culinară şi, ca urmare, există pericolul

Scanned with OKEN Scanner

instalării hipovitaminozei C. Fructele și legumele, deși reprezintă principala sursă de vitamină C pentru organism, au cea mai mică stabilitate în timpul tratamentelor de prelucrare și depozitare și, totodată, înregistrează o mare variație sezonieră, în funcție de specie și soi.

Orientarea actuală este de a îmbogăți conținutul de vitamină C al sucurilor de fructe, evitându-se astfel atât variațiile determinate de materia primă, cât și pierderile în urma prelucrării. În funcție de legislația existentă în diverse țări, cantitatea de acid ascorbic adăugată variază între 20 și 100 mg la 100 g. În S.U.A., organele sanitare au stabilit necesitatea vitaminizării sucului de roșii, astfel ca la 170 g de suc să se asigure necesarul zilnic de acid ascorbic pentru un adult. La adăugarea acestei vitamine în produse trebuie să se aibă în vedere că în timpul proceselor de prelucrare se produc pierderi însemnate în vitamină. Atunci când se adaugă 40—50 mg acid ascorbic la 113 ml suc, după prelucrare și depozitare se reține 30—40 mg.

Pentru a micșora pierderile, se recurge la o serie de procedee tehnologice. Se pot fortifica cu acid ascorbic și sucurile de fructe sub formă de pulbere, precum și pulberile de fructe simulate. Acidul ascorbic poate fi introdus și în băuturile carbonatate, exercitând suplimentar un efect antioxidant. Teoretic, 3,3 mg acid ascorbic reacționează cu 1 mg oxigen. La conservarea prin congelare a fructelor și legumelor se adaugă acid ascorbic în concentrație de 50—100 mg/kg. În ultimul timp se încearcă restabilirea concentrației de vitamină C a fulgilor de cartofi, un produs din ce în ce mai utilizat, dar care prin prelucrare își pierde o cantitate mare din acidul ascorbic. De asemenea, se încearcă vitaminizarea produselor cerealiere, lactate și a celor zaharoase.

Vitamina A influențează de asemenea metabolismul lipidic. În caz de hipovitaminoză se înregistrează o creștere a lipemiei și a colesterolului (Ranhatra și colab., 1975). Totodată, se diminuează procesele de fosforilare oxidativă. Experimental, administrarea vitaminei A în doze de 1 000—2 000 u.i. pe zi provoacă la șobolani reducerea lipemiei și colesterolemiei. Efectul este și mai evident, dacă se asociază vitamină E.

Întrucât, în doze mari, vitamina A favorizează peroxidarea și implicit ateregeneza, se recomandă ca provenienta ei principală să parvină din alimente (se previne supradozajul).

Vitamina E este recunoscută pentru potențialul său hipolipemiant. Administrarea sa în doze de 100—200 mg/zi sau chiar mai mult, reduce concentrația plasmatică a lipoproteinelor cu densitate foarte mică și mică, crescând în același timp nivelul sangvin al HDL-col. În experimentele pe animale cărora li s-a administrat colesterol, s-a observat că insuficiența de tocoferol mărește biosinteza colesterolului și micșorează catabolismul său. În schimb, administrarea acestei vitamine frânează creșterea lipemiei, diminuând atât gravitatea leziunilor aterosclerotice, cât și depozitarea grăsimilor în aortă (Lucy, 1978).

Întrucât în urma proceselor de rafinare a cerealelor și grăsimilor concentrația acestei vitamine din alimentație a scăzut considerabil (uneori până la niveluri ce nu mai asigură o protecție antiaterogenă), se preconizează vitaminizarea produselor nutritive cu tocoferoli. Orientarea actuală este spre îmbogățirea vitaminică a făinii și a produselor făinoase.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele minerale

Cercetările din ultimele două decenii au relevat faptul că o serie de minerale intervin în modificarea spectrului lipidic al organismului. Astfel, s-a constatat că deficienţa de magneziu produce o marcată hipertrigliceridemie şi un nivel semnificativ ridicat al VLDL şi LDL. Administrarea alimentaţiei bogate în colesterol intensifică această tendinţă, reducând concomitent HDL. Totodată, are loc o creştere a concentraţiei colesterolului liber şi o semnificativă descreştere a colesterolului esterificat (Rayssinguer şi Gueux, 1986), ca urmare a reducerii activităţii lecitinocolesterolaciltransferazei (Gueux şi colab., 1983).

Întrucât alimentaţia actuală este în parte carenţată în magneziu (procese de prelucrare şi rafinare industrială a hranei, sărăcirea solului etc.), Academia Naţională de Ştiinţe din S.U.A. recomandă îmbogăţirea făinii pentru pâine cu 200 mg Mg/kg.

Cromul intervine şi el în metabolismul grăsimilor, facilitând catabolismul şi excreţia colesterolului. De asemenea, iodul previne depozitarea colesterolului în artere şi-i înlesneşte catabolismul.

CONCEPTUL DIETEI UNICE

Până în urmă cu câţiva ani, în tratamentul hiperlipoproteinemiilor se aplicau cinci tipuri de diete specifice fiecărei forme de HLP. Întrucât nu întotdeauna există posibilitatea tipizării bolii, s-a insistat din ce în ce mai mult asupra aplicării unei diete unice, eficientă în combaterea HLP.

Realizarea acesteia constă în scăderea progresivă a colesterolului, lipidelor alimentare (în special a celor saturate) şi glucidelor rafinate, concomitent cu modificarea celorlalte principii nutritive, asigurându-se un aport caloric necesar unei greutăţi normale şi fără a produce dezechilibre vitaminice sau minerale. Pentru a se creşte aderenţa bolnavilor la restricţiile prescrise, regimul alimentar se aplică în trei etape. Primele două reprezintă faze tranzitorii de adaptare, cu durata de 4—6 săptămâni fiecare. Cea de-a treia etapă constituie obiectivul dietetic final, având o durată nelimitată.

Trecerea dintr-o etapă în alta trebuie individualizată, în funcţie de valoarea lipidelor, lipoproteinelor, starea clinică şi adeziunea pacienţilor. În faza întâi se limitează aportul lipidelor totale la 30% din valoarea calorică a raţiei (1/3 lipide saturate, 1/3 lipide monosaturate, 1/3 lipide polinesaturate); în faza a doua se ajunge la 25% din valoarea calorică a raţiei (cu o repartiţie egală a tipurilor de acizi graşi), iar în faza a treia, la 20%.

Colesterolul alimentar se scade în aceeaşi secvenţialitate la 300 mg, apoi la 200 mg şi în final la 100 mg. Reducerea grăsimilor şi colesterolului se obţine prin neconsumarea cărnii grase (de porc, raţă, gâscă), a peştelui gras (somn, scrumbii de Dunăre, calcan etc.), pateului, mezelurilor, conservelor de carne sau peşte, smântânii, unturii, slăninei, viscerelor (creier, momiţe, limbă de porc, rinichi, ficat — ultimele două alimente s-ar admite în cantităţi mici, o dată pe lună), gălbenuşul de ou (unii autori permit unul pe săptămână), icrelor, pieii de pasăre, frişcăi, produselor laotate obţinute din lapte nedegresat.

Se pot întrebuinţa produse animale cu valoare proteică mare, dar sărace în grăsimi animale: peştele slab (lin, şalău, biban, lostriţă), pui

Scanned with OKEN Scanner

slab fără piele, curcan, carne de vânat (mai ales de iepure) sau vițel. Prepararea lor culinară se face doar prin fierbere, frigere sau înăbușire.

În alcătuirea meniului, deosebit de utilă este cunoașterea concentrației în lipide totale (LT), colesterol și grăsimi saturate (LS) ale alimentelor (tabelul 7).

TABELUL 7

Compoziția principalelor alimente în colesterol, lipide totale și lipide saturate (mg%)

Alimentul	Colesterol	LT	LS
Carne			
pește (crap)		2,8	0,6
pasăre slabă (fără piele)		5	1
vacă	125	8	
porc (slabă)	90	30	12
miel	90	20	10
ficat porc	420	6	
viscere	300	4,8	1,6
icre	2 000	3	
Mezeluri			
salam de Sibiu		43,4	
parizer		26	
paté de ficat		25	
Lactate			
lapte integral	14	3,5	2,2
iaurt	10	3,2	
brânză de vacă	30	9	
brânză de vacă dietetică		1,2	
telemea de oaie		20	
telemea de vacă		17	
Ouă			
de găină (integral)	500	12	3,4
gălbenuș	500	12	3,4
Grăsimi			
smântână 20%	100	20	
unt	280	80	49
untură de porc		99,6	
margarină		81	16
uleiuri vegetale		100	13

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 7 (continuare)

Alimentul	Colesterol	LT	LS
Leguminoase			
fasole boabe		1,7	
mazăre boabe		1,9	
Fructe și semințe			
arahide		44,5	
alune		34	
măsline negre		35	
măsline verzi		10	
nuci		60	
Produse zaharoase			
bomboane cu ciocolată		39	
ciocolată		30	
înghețată	40	10,6	6,6
Derivate din cereale			
pâine albă (grâu)		2	
pâine intermediară (grâu)		0,8	
cornuri		0,6	
chifle		0,6	
orez		1	
griș		0,8	
paste făinoase		1	
paste făinoase cu ouă		2,2	
biscuiți		9,5	

Paralel cu reducerea drastică a grăsimilor saturate și a colesterolului, hrana se suplimentează moderat cu acizi grași polinesaturați și monosaturați proveniți din uleiul de floarea-soarelui, de germeni de porumb, soia sau de măsline. De asemenea, se crește aportul hidraților de carbon, dar numai pe seama glucidelor complexe, bogate în fibre alimentare. Se recomandă în acest sens folosirea produselor cerealiere nerafinate, a legumelor și fructelor proaspete, pâinea integrală.

Rezultatele respectării dietei unice sunt spectaculoase în privința trigliceridelor, dar cele mai importante vizează colesterolemia. Aceasta se micșorează în medie cu 20—25%. Scăderea sa este și mai mare dacă se asociază reducerea ponderală în cazul persoanelor obeze.

Deși efectele dietei hipolipidice severe devin aproape complete în trei săptămâni, în practica clinică, la rezultate maxime se ajunge de-abia după mai multe luni. Acest lucru se datorează faptului că reducerea grăsimilor alimentare se realizează în etape, progresiv, implicând schimbări în obiceiurile alimentare care cer, de cele mai multe ori, trecerea unor perioade îndelungate de timp.

Scanned with OKEN Scanner

PARTICULARITAȚI DIETETICE SPECIFICE TIPULUI DE HIPERLIPOPROTEINEMIE

Deși în practica clinică măsurile dietetice hipolipemiante sunt în mare parte asemănătoare, există anumite nuanțe terapeutice care conferă un plus de eficacitate tratamentului fiecărui tip de HLP.

În *tipul I HLP*, reducerea formării de chilomicroni se obține prin scăderea drastică a consumului de grăsimi (maximum 25—30 g/zi). Restricția lipidică severă implică luarea în considerare a mai multor aspecte dietetice. În primul rând, reducerea ingestiei de lipide duce în mod inevitabil la diminuarea aportului energetic. Dacă pacientul este obez, acest lucru are efecte benefice asupra stării de sănătate. În schimb, la copii și la adulții normoponderali deficitul energetic trebuie rectificat folosind trigliceride cu lanț mediu, care nu duc la formarea de chilomicroni. De asemenea, pentru a preveni deficitul de acizi grași esențiali, este necesară suplimentarea rației alimentare cu lipide polinesaturate. Se impune totodată adaosul vitaminelor liposolubile, a căror carență poate apare în condițiile dietei hipolipidice prelungite. Pe de altă parte, respectarea prescripțiilor alimentare sunt dificil de realizat în condițiile asigurării unui aport de lipide atât de scăzut. Pentru a face hrana mai gustoasă și implicit mai ușor acceptată, adaosul de trigliceride cu lanț mediu poate fi utilă.

În *tipul II_a HLP*, se micșorează consumul total de grăsimi, în special al celor saturate. Această măsură se dovedește ca fiind extrem de eficientă în diminuarea LDL-ului și colesterolului seric total. Se crește de asemenea raportul acizi grași nesaturați/acizi grași saturați. Beneficiul obținut este însă mult mai mic, comparativ cu restricția globală de grăsimi. Are în schimb avantajul că face hrana mai ușor accesibilă din punct de vedere gustativ.

Acestor măsuri li se asociază reducerea cantității de colesterol alimentar sub 300 mg/zi. Ea este eficientă în cazurile în care există un consum ridicat de produse bogate în colesterol. În formele monozigote ale HLP II_a se merge până la evitarea aproape completă a colesterolului alimentar. Dieta trebuie să conțină de asemenea un număr crescut de fibre alimentare, utile pentru efectul lor hipolipemiant. Întrucât regimul impune o restricție importantă a grăsimilor, trebuie luate măsuri pentru acoperirea deficitului energetic la copii și la adulții normoponderali.

HLP tip II_b necesită măsuri dietetice care să reducă greutatea corporală, acolo unde este cazul, și să o mențină în limite normale. Pentru obezi se scade aportul total de grăsimi, în timp ce pentru persoanele normoponderale se face doar o substituire parțială a lipidelor saturate cu cele polinesaturate. Ingestia hidraților de carbon se modifică și ea. Glucidele rafinate se restrâng, fiind înlocuite — în funcție de necesarul energetic — cu hidrați de carbon complecși conținuți în pâine, cereale, carofi. Se reduce de asemenea consumul de alcool.

În *HLP tip III* se recomandă aceeași dietă ca în tipul II_b.

În *tipul IV HLP*, întrucât majoritatea pacienților sunt supraponderali, se impune în primul rând reducerea greutății corporale, dacă este cazul, prin dietă hipocalorică (1.000—1 200 cal/zi) și menținerea greu-

Scanned with OKEN Scanner

tății corporale ideale. Rația zilnică de hidrați de carbon se reduce la 40% din valoarea calorică totală. Se elimină glucidele rafinate. De asemenea, se recomandă restricție în consumul de alcool și în ingestia de colesterol (300—500 mg/zi). Raportul între acizii grași polinesaturați și cei saturați trebuie adus la valoarea egală cu 1.

În *tipul V HLP* se recomandă urmarea unui regim prin care să se scadă greutatea corporală (când este cazul) și să o mențină în limite normale. Consumul de grăsimi nu trebuie să depășească 30% din valoarea calorică a rației. Glucidele se dau în proporție de 50% din rație, iar proteinele în cantitate crescută (20—25%). Se urmărește creșterea lipidelor polinesaturate, abstinența de la consumul de alcool și evitarea hidraților de carbon rafinați.

EFORTUL FIZIC

INFLUENȚA EFORTULUI FIZIC ASUPRA HIPERLIPOPROTEINEMIILOR

Studiile întreprinse până în prezent arată că practicarea sistematică a exercițiilor fizice previn nu numai creșterea concentrației plasmatice a colesterolului și trigliceridelor, dar le și diminuează atunci când sunt crescute. Influența activităților fizice asupra hiperlipoproteinemiilor depinde de intensitatea efortului efectuat, de durata practicării acesteia și de gradul de antrenament. S-a observat că efortul fizic nu determină modificări imediate ale concentrației de colesterol și trigliceride la persoanele sedentare.

Astfel, pedalarea pe bicicletă ergometrică timp de 2 ore, cu o frecvență de 75% din posibilitățile maxime, de către un sedentar, nu produce nici o modificare evidentă asupra colesterolemiei, triglicеridemiei sau HDL. În schimb, la persoanele antrenate se observă, începând cu a doua oră de pedalare, o scădere semnificativă a triglicеridelor. Aceste observații s-au făcut pe indivizi cu concentrații normale ale colesterolemiei și triglicеridemiei. Cu cât valoarea acestora este însă mai mare, cu atât beneficiul obținut de pe urma practicării exercițiului fizic crește. Astfel, după un antrenament de 40 minute pe zi, timp de 4 zile, efectuat de persoane sedentare cu hipertrigliceridemie, s-a observat o reducere considerabilă a valorii plasmatice a acesteia.

S-a constatat, de asemenea, o ușoară creștere a HDL. Scăderea hipertrigliceridemiei pare a fi datorată măririi captării periferice a triglicеridelor și creșterii activității lipoproteinlipazei. Concentrația colesterolului sangvin nu este influențată după o săptămână de antrenament. La cinci zile de la instituirea repausului, valorile serice ale lipidelor se ridică la concentrațiile inițiale, de dinaintea instituirii programului de activitate fizică, urmând să se micșoreze din nou la reluarea acestuia.

Mult mai evidente sunt efectele exercițiilor fizice practicate în mod sistematic și pe o perioadă îndelungată, de cel puțin câteva luni. Astfel, efectuarea unui program intensiv de exerciții fizice timp de trei luni se însoțește de scăderea semnificativă a colesterolului și de creșterea fac-

Scanned with OKEN Scanner

torului de protecție antiaterogen, HDL-ul, chiar dacă în această perioadă subiecții au avut acces liber la aportul de alimente bogate în colesterol și nu și-au modificat greutatea corporală.

Subliniem că beneficiile obținute dispar în decurs de 2—3 săptămâni, dacă nu se menține un regim constant de activitate fizică. Astfel, exersarea timp de 10 săptămâni a unor activități fizice dinamice și riguroase se însoțește de o semnificativă reducere a colesterolemiei. Interesantă este observația conform căreia chiar și practicarea unor sporturi mai puțin solicitate fizic, produc o reducere evidentă a colesterolemiei.

Efecte similare s-au obținut prin antrenamente de scurtă durată, dar frecvente, care au micșorat colesterolemia atât la subiecții sănătoși, cât și la cei cu hiperlipoproteinemie. În ceea ce privește LDL, acestea nu scad întotdeauna evident după practicarea unui program intensiv de mișcare fizică. Pe de altă parte, uneori se observă o reducere a LDL simultan cu o creștere a HDL, fără ca valoarea totală a colesterolului să fie modificată. Unii autori contestă chiar efectul hipocolesterolemiant al exercițiului fizic, dar studiile ample consacrate în ultima perioadă acestei probleme dezmint acest lucru.

În ceea ce privește hipertrigliceridemia, s-a constatat că scăderea concentrației plasmatice este cu atât mai pronunțată, cu cât nivelul inițial — dinaintea efortului fizic — a fost mai mare. Practicanții diverselor discipline sportive în care sunt folosite eforturile de rezistență (maratoniști, alergători de oursă lungă, canoiști, ciclisti-fond, schiori-fond etc.) au un nivel mult mai scăzut al trigliceridelor, comparativ cu sedentarii.

Mișcarea fizică sistematică reduce trigliceridemia — atât la subiecții normolipidemici, cât mai ales la cei cu hiperlipoproteinemie tip IV. Deși se observă o scădere semnificativă a trigliceridelor, diverse studii relevă faptul că dacă se întrerupe programul de antrenament, în decurs de 2—3 zile se produce revenirea la normal a lipidelor.

Trebuie subliniat rolul decisiv al dietei asupra nivelului plasmatic al trigliceridelor, întrucât se știe că un aport exogen crescut de glucide (zaharuri) se însoțește de o hipertrigliceridemie tranzitorie. La bolnavii cu tulburări de metabolism lipidic, manifestate prin concentrații crescute ale trigliceridelor plasmatice, efectuarea unor eforturi fizice prelungite și sistematice, de-a lungul unei perioade de un an, nu se însoțește de micșorarea marcată a valorilor trigliceridelor, dacă bolnavul nu-și reduce în mod drastic aportul de produse zaharoase rafinate. Același lucru s-a observat la bolnavii cu infarct miocardic care, în perioada de reabilitare fizică, nu au respectat prescripțiile dietetice și au continuat să consume cantități mari de dulciuri.

Numeroase cercetări au fost consacrate evaluării influenței exercițiilor fizice asupra factorului protector al intimei vasculare, reprezentat de lipoproteinele cu densitate mare (HDL). S-a observat că concentrația acestuia este mult mai mare la persoanele active fizice, comparativ cu persoanele sedentare. Valoarea plasmatică a HDL este considerabil mai crescută, atât la sportivii de performanță, cât și la iubitorii diverselor activități sportive — ca tenisul, joggingul, înotul, schiul, canotajul, baschetul, voleiul, ciclismul etc.

Pentru subiecții antrenați s-a observat că tendința de creștere a HDL apare după 12 minute de alergare, obținându-se totodată o creș-

Scanned with OKEN Scanner

tere a raportului HDL/colesterol total. Chiar și pentru persoanele neantrenate, mărirea concentrației plasmatice a HDL apare după 7 zile de la efectuarea unor antrenamente de rezistență.

Efecte similare s-au obținut și la bolnavii cononarieni, la care practicarea timp de 13 săptămâni a unor exerciții fizice ușoare în cadrul programului de reabilitare cardiacă, s-a însoțit de creșterea nivelului HDL, în ciuda nemodificării greutății corporale, țesutului adipos, medicației folosite, dietei sau numărului de țigări fumate zilnic. Se pare că de ridicarea concentrației plasmatice a HDL beneficiază îndeosebi persoanele care au niveluri scăzute ale acesteia, dar și cele care au profil lipidic aterogen. Cu cât valoarea inițială a HDL este mai mică, cu atât mai mult creșterea acestora în urma antrenamentelor de lungă durată este mai mare. Iată de ce, pentru cei predispuși la ateroscleroză, practicarea exercițiilor fizice reprezintă un mijloc eficace și la îndemână, prin care să se asigure o protecție cardiovasculară antiateromatoasă. Acest lucru este foarte evident la subiecții cu risc crescut pentru cardiopatie ischemică. S-a observat că și în condițiile în care HDL totale nu se modifică, prin antrenament fizic se poate obține o mărire a fracțiunilor HDL_2 și HDL_3, care reduc semnificativ riscul degenerativ cardiovascular.

Un alt mijloc prin care antrenamentul fizic intervine în reducerea HLP este reprezentat de creșterea activității lipoproteinlipazei, enzimă înzestrată cu capacitatea de a degrada lipoproteinele bogate în trigliceride. În felul acesta, practicarea exercițiilor fizice se însoțește atât de creșterea HDL, cât și a lipoproteinlipazei, componente plasmatice cu rol protector evident asupra intimei arteriale. În timp ce HDL se opune transferului transendotelial de colesterol și-l captează în parte pe cel deja depozitat în peretele vascular, lipoproteinlipaza diminuează concentrația trigliceridelor plasmatice și împiedică în acest fel pătrunderea LDL (trigliceridele facilitează influxul endotelial al LDL) în intima vasculară. Creșterea bruscă a lipoproteinlipazei în țesutul adipos a fost pusă în evidență după practicarea timp de o oră a unor exerciții fizice epuizante.

La maratoniști, după parcurgerea a 42 de kilometri, s-a observat o dublare a activității lipoproteinlipazei, simultan cu reducerea trigliceridelor și creșterea HDL. Deși antrenamentul fizic produce o creștere a activității lipoproteinlipazei, atât la nivelul musculaturii scheletice cât și la nivelul țesutului adipos, pierderea în greutate și reducerea țesutului adipos pot fi responsabile în parte de stimularea activității acestei enzime.

Astfel, s-a demonstrat că scăderea greutății corporale se asociază nu numai cu creșterea HDL, dar și cu cea a activității lipoproteinlipazei. Din aceste considerente nu este încă clar dacă activitatea enzimatică crescută este indusă de exercițiul fizic propriu-zis sau indirect, prin efectul de scădere a greutății corporale și a țesutului adipos. Creșterea HDL, secundară antrenamentelor fizice, pare a fi datorată reducerii ratei de degregare a acestei lipoproteine.

Efectele benefice ale mișcării fizice la același grad de activitate par a fi mai ușor de atins în rândul sexului feminin. Chiar în rândul femeilor sedentare, nivelul lipoproteinlipazei depășește pe cel constatat la alergătorii pe distanțe mari. În afara existenței crescute a acestei en-

Scanned with OKEN Scanner

zime, femeile se bucură de o protecție vasculară suplimentară, oferită de hormonii estrogeni, prin acțiunea lor stimulatorie asupra concentrației de HDL.

Efectele benefice ale efortului fizic la femei par să se amplifice în condițiile unui program riguros de antrenament, întrucât valorile deja crescute ale HDL și lipoproteinlipazei pot fi sensibil îmbunătățite. Este necesară pentru acest lucru efectuarea unor exerciții fizice, timp de opt săptămâni. Cu toate acestea, după cum am mai amintit, mărirea HDL și a lipoproteinlipazei este cu atât mai pregnantă, cu cât nivelul de la care se pleacă este mai mic. Iată de ce persoanele masculine antrenate fizic au creșteri mult mai importante ale acestor factori protectori vasculari, în comparație cu femeile sportive.

Se pare că practicarea unor exerciții fizice de rezistență (alergările pe distanțe mari, canotajul etc.) se însoțește de aceleași efecte asupra lipidelor plasmatice, ca și activitățile fizice de forță (culturismul, împingerea unor obiecte nedeplasabile etc.). După 12 săptămâni de antrenament de forță, s-a observat scăderea LDL, colesterolemiei și creșterea HDL.

Prin urmare, din cele prezentate, rezultă că persoanele cu valori crescute ale colesterolemiei, trigliceridemiei, și scăzute pentru HDL, pot beneficia în ameliorarea acestor parametri, de exercițiile fizice. Intensitatea, durata și ritmul acestora, ca și întreaga perioadă de-a lungul căreia sunt practicate, nu sunt bine definite, existând probabil o mare individualizare în realizarea prescripțiilor optime.

INFLUENȚA EFORTULUI FIZIC ASUPRA PRINCIPALILOR FACTORI HIPERLIPEMIANȚI

Reducerea hiperlipoproteinemiilor prin practicarea consecventă a efortului fizic se realizează, în parte, și prin influențarea unora dintre factorii hiperlipemianți. Dintre aceștia, modificări benefice evidente apar în cazul abuzurilor alimentare, fumatului excesiv, stresului psihic, obezității, sedentarismului.

Alimentația nerațională

Relația dintre alimentația abuzivă și efortul fizic cuprinde o gamă largă de aspecte. Astfel, s-a observat că subiecții care depun o intensă activitate fizică au un consum alimentar mai redus, în comparație cu cele sedentare, care ingeră mai multe alimente și câștigă mai ușor în greutate. Studii consacrate analizei efectelor exercițiilor fizice sistematice, efectuate de-a lungul a 10 săptămâni, asupra ingestiei alimentare libere, nerestrictive, au demonstrat scăderea semnificativă a aportului caloric global și a glucidelor. Consumul de proteine a scăzut foarte puțin. Consecința a fost reducerea colesterolemiei și trigliceridemiei.

S-a constatat că persoanele care practică diferite sporturi în mod constant, ca și cele care au un prognam riguros de exerciții fizice, își modifică cu timpul preferințele alimentare. Se înlocuiesc treptat mâncărurile gătite în ulei prăjit, sosurile consistente, carnea afumată sau foarte bogată în grăsimi, condimentele, abuzul de dulciuri concentrate și alcool, întrucât acestea pot crea senzația de disconfort abdominal și

Scanned with OKEN Scanner

împiedica efectuarea unor activități fizice în condiții optime. În locul acestor preparate se introduc produsele pe bază de lapte, carnea slabă, cartofii preparați copți sau fierți, bulionul simplu de legume și de carne, zarzavaturi, legume crude și fructe, al căror consum se însoțește de o evacuare mai rapidă din stomac, în maximum două ore și, în consecință, de o digestie mai rapidă.

Iată de ce, înaintea competițiilor, sportivii de performanță se feresc de a consuma alimente care ar putea să le creeze o stare de disconfort abdominală capabilă să le îngreuneze evoluția sportivă.

În schimbarea obiceiurilor alimentare nerationale nu este exclusă și participarea unei componente psihice, efortul fizic susținut exercitând o intensă acțiune tonifiantă asupra sistemului nervos central. Consumul crescut de legume și fructe, prin conținutul lor bogat în vitamine și săruri minerale devine preferat, întrucât acestea contribuie la refacerea echipamentului enzimatic, biocatalitic al organismului. Ele mențin tonusul muscular, activează viteza de contracție a musculaturii scheletice, iar pe de altă parte, prin conținutul crescut în fibre alimentare contribuie la reducerea HLP.

Nu este de neglijat nici influența benefică a vitaminelor din grupurile B, C, E, care limitează creșterea lipidelor sangvine.

Fumatul excesiv

S-a plecat de la premisa că fumatul este întâlnit mult mai puțin în rândul sportivilor de performanță, comparativ cu persoanele sedentare. Chiar în rândul celor ce practică activități fizice în mod sistematic, fără a atinge gradul de intensitate cerut de activitatea competițională, se întâlnește o incidență mai mică a fumatului, a HLP și a aterosclerozei. Totodată, s-a observat că automatizarea unor procese tehnologice industriale, care solicită mai puțin din punct de vedere fizic personalul muncitor, se asociază creșterii numărului de țigarete fumate, comparativ cu perioada anterioară procesului de automatizare.

Se pare că angajarea unei persoane în desfășurarea unor activități fizice profesionale sau a unor exerciții fizice în aer liber, diminuează obișnuința sau chiar necesitatea de a fuma. Explicația acestui fenomen pare a fi dată de orientarea preocupărilor spre o altă activitate care solicită la maximum organismul. În felul acesta se creează un nou câmp de acțiune în cadrul activităților cotidiene, care limitează interesul pentru fumat.

Nu este mai puțin adevărat că, pentru multe persoane care practică sporturi de performanță, intervine conștientizarea efectelor nocive ale tutunului asupra stării de sănătate: tahiaritmii, moarte subită, hipertensiune arterială, reducerea concentrației de vitamină C, hipercoagulabilitate sangvină. Totodată, capacitatea ventilatorie pulmonară se micșorează. Sunt numeroase exemplele sportivilor de performanță care, avertizați de nocivitatea fumatului, și-au întrerupt sau și-au redus numărul de țigarete consumate zilnic.

Pentru unele persoane, fumatul reprezintă un mijloc de calmare sau de îndepărtare a nemulțumirilor interioare, la care se apelează ori de câte ori apar probleme noi, nerezolvabile sau greu rezolvabile în viața profesională sau familială a individului. Practicarea zilnică a exercițiilor fizice constituie o cale alternativă pentru liniștirea lui și inducerea unor efecte antidepresive. Este cunoscut că sportivii de performanță sunt în

Scanned with OKEN Scanner

general mult mai calmi, mai stăpâni pe ei și mai optimiști în comparație cu persoanele sedentare.

Sunt autori care compară efectul calmant al exercițiilor fizice cu efectul sedativ al unor tranchilizante minore. Din păcate, este mult mai la îndemână să-ți aprinzi o țigară, decât să-ți impui un program riguros de exerciții fizice. Deși studiile consacrate până în prezent relației dintre fumat și exercițiul fizic sunt destul de limitate, din cele prezentate mai sus rezultă evident micșorarea numărului de țigarete folosite zilnic de către practicanții exercițiilor fizice, în comparație cu sedentarii. Pe lângă celelalte beneficii obținute, reducerea fumatului excesiv se însoțește de scăderea valorilor HLP.

Stresul

Numeroase studii consacrate modalităților de combatere sau limitare a influenței stresului asupra organismului susțin rolul benefic al efortului fizic. Practicarea sistematică a diverselor activități sportive ameliorează în mod evident stările de încordare psihică, mai ales la persoanele cu comportament extrem de labil.

Mersul pe jos, alergările, ciclismul, urcatul scărilor timp de 5—30 de minute, cu o frecvență cardiacă de 30% (pentru persoanele de vârstă mijlocie) și respectiv 60% (pentru tineri, adulți) din posibilitățile maxime, reprezintă mijloace eficiente de scădere a tensiunii psihice. Acest efect se menține cel puțin o oră după terminarea exercițiilor și cuprinde întreg sistemul nervos central. Gradul de relaxare creat este comparabil cu cel indus de administrarea a 400 mg de meprobamat. Trebuie subliniat că efectul liniștitor al eforturilor fizice nu este mai puternic ca cel creat de perioadele fiziologice de odihnă, în care orice stimul generator de tensiune este înlăturat.

Activitatea fizică prelungită, de intensitate moderată, pare să aibă același efect tranchilizant ca și terapia utilizată în calmarea durerilor.

Din aceste considerente, în tratamentul tensiunii psihice se prescrie, ca o componentă importantă a actului terapeutic, practicarea de exerciții fizice. Rezultatele obținute variază în funcție de personalitatea și capacitatea individuală de a reacționa la stimulii stresanți din mediul înconjurător. Practicanții sporturilor de rezistență (maratoniști, canotori, luptători, înotători-fond etc.) afirmă că senzația de tensiune în repaus este mult mai puțin resimțită, comparativ cu persoanele sedentare de aceeași vârstă. Alergarea de câte 3 ori pe săptămână, timp de 6 luni, se însoțește de o reducere evidentă a anxietății. Din păcate, unele persoane preferă în locul efortului fizic, din diverse motive, inclusiv comoditatea, utilizarea medicației ca metodă combativă a tensiunii și agitației psihice. Studii clinice și experimentale au demonstrat că atât antrenamentele de durată, cât și exercițiile fizice rapid instituite, de intensitate moderată, produc o scădere considerabilă a stării de anxietate și o persistență a acestui efect pe o durată de 4—6 ore.

Se pare că efortul fizic intervine în micșorarea stării de anxietate, prin competiția pe care o realizează cu percepția acuzelor anxioase și prin ajutorul dat în schimbarea opticii asupra greutăților socioprofesionale pe care subiectul le are de înfruntat (se obține un efect euforic). Studii experimentale efectuate pe studenți și adulți sănătoși au arătat o scădere remarcabilă a simptomelor de depresie în rândul acestora, după participarea la programele de antrenament. Un efect pozitiv al micșo-

Scanned with OKEN Scanner

rării depresiei este reprezentat, de asemenea, de înlăturarea inactivității și a stării de apatie, al căror rol nociv în procesul de aterogeneză este deja bine cunoscut. S-a observat pe loturi de pacienți depresivi, tratați separat fie numai prin exerciții fizice, fie doar prin medicație antidepresivă, că numărul recidivelor la cei supuși terapiei prin exerciții fizice s-a ridicat doar la 10% în comparație cu cealaltă categorie, unde recidivele au depășit 50% din cazuri.

Exercițiul fizic acționează asupra sistemului nervos central și prin inducerea așa-numitei „stări de bine". S-a observat că aceasta apare la 10—70% din alergătorii de cursă lungă. Senzația de relaxare a fost evidențiată nu numai prin relatările sportivilor, dar și prin măsurători electrofiziologice care au demonstrat o scădere a activității nervoase superioare.

Cumularea efectelor antidepresiv, antianxios și relaxant ale exercițiilor fizice contribuie la limitarea descărcării factorilor lipolitici, ceea ce are drept consecință scăderea valorilor HLP.

Obezitatea

Efortul fizic, alături de dieta hipocalorică, reprezintă principalele modalități prin care se reduce greutatea corporală. Mișcarea fizică intervine în scăderea ponderală prin mai multe mecanisme. Dacă în condiții de activitate normală valoarea consumului caloric realizat prin efort fizic este de 30% din totalul cheltuielilor energetice, acest nivel se poate ridica mult mai mult în cazul efectuării de activități de intensitate mare. Deși procentual pierderile calorice par destul de consistente, pentru ca exercițiile fizice să fie folosite ca metodă de slăbire a obezilor, totuși, din cauza valorii energetice mari pe unitate de țesut gras, scăderea în greutate este destul de modestă, oricât de obositoare ar fi eforturile efectuate. Astfel, parcurgerea în timp de 6—10 ore a unui traseu de schi-fond pe distanța de 85 km consumă doar energia conținută într-un kilogram de țesut gras.

O altă modalitate prin care efortul fizic crește consumul caloric este activarea pierderilor energetice ce au loc în timpul digestiei, absorbției, transportului și metabolizării alimentelor. Sunt unele forme de obezitate care se însoțesc de reducerea acestor cheltuieli energetice și, implicit, de accentuarea excesului ponderal. Practicarea mișcării fizice readuce la valori apropiate de normal aceste consumuri energetice, diminuând astfel tendința de stocare a grăsimilor.

Un al treilea efect benefic al activității fizice este obținerea modificării compoziției corporale. Acest lucru se referă la reducerea stocului de grăsimi, concomitent cu o creștere a masei musculare.

Cumulând influența complexă a mișcării fizice susținută asupra obezității, se constată scăderea pool-ului lipidic și implicit a valorii sale sanguine.

TERAPIA MEDICAMENTOASĂ

Medicația hipolipemiantă se utilizează numai după ce dieta și practicarea susținută a efortului fizic nu au dat rezultatele scontate. Folosirea medicamentelor este de dorit a se întrebuința doar când prezența lor

Scanned with OKEN Scanner

este absolut necesară. Acest lucru se datorește necesității de a urma terapia o foarte lungă perioadă de timp, costului ridicat al medicamentelor și reacțiilor adverse ale acestora.

De la caz la caz, în tratamentul HLP se utilizează una sau două substanțe farmacologice. Este de preferat ca opțiunea asupra acesteia să aducă cât mai puține deservicii sănătății individului prin efectele lor secundare, iar medicamentul să se dovedească cel mai eficient din punctul de vedere al scopului urmărit. Cert este că, până în prezent, hipolipemiantul ideal încă nu s-a descoperit. Pe de altă parte, nu dispunem încă de mijloacele eficiente prin care să creștem cooperarea bolnavului, ori, fără o aderență adecvată, tratamentul cronic nu dă rezultatele scontate.

Medicamentele hipolipemiante au fost încadrate în mai multe clasificări. O prezentăm pe cea mai simplă: produse neabsorbabile care împiedică trecerea colesterolului ingerat în circulația sangvină (colestiramină, colestipol, beta-sitosterol) și produse absorbabile care acționează asupra metabolismului lipidelor (celelalte medicamente). Deși gama medicamentelor hipolipemiante este foarte mare, utilitatea în practica clinică și-au dovedit-o numai o parte din acestea. Prezentăm în continuare pe cele mai întrebuințate.

Colestiramina (Cholestyramin, Questran, Quemid) este o rășină anionică schimbătoare de ioni. Ea se administrează sub forma unor granule neabsorbabile care au proprietatea de capta acizii biliari din intestin și a le bloca astfel reabsorbția digestivă, eliminându-i fecal. În felul acesta este forțată captarea unei părți din colesterolul sangvin și transformarea sa în acizi biliari, pentru a se reface capacitatea de digestie a lipidelor alimentare.

În lipsa acizilor biliari din intestin, medicamentul produce de asemenea diminuarea absorbției colesterolului, cu mărirea eliminării prin scaune. Colestiramina crește totodată sinteza receptorilor LDL în ficat și mărește catabolismul LDL pe această cale. În consecință, se produce scăderea colesterolemiei și a LDL. Efectul se instalează la sfârșitul primei săptămâni de tratament și este maxim după 2—3 săptămâni, când se produce scăderea colesterolemiei cu 15—20%. Dacă se asociază și acid nicotinic, scăderea atinge 40—60% din valoarea dinaintea instituirii tratamentului.

Un studiu amplu și de lungă durată realizat pe bolnavi cu hipercolesterolemie arată o ameliorare evidentă a cardiopatiei ischemice, o reducere cu 19% a frecvenței infarctului de miocard și cu 24% a morții prin accidente coronariene acute.

Colestiramina nu se utilizează ca atare, ci sub formă de suspensie în apă, sucuri de fructe, lapte, unde este agitată cu linguriță 1—2 minute. Se începe cu 4 g/zi, administrate înaintea meselor principale, timp de 14 zile. Apoi doza se crește treptat până la 10 g/zi (maximum 24—30 g). Durata tratamentului este indefinită, putându-se extinde de-a lungul a luni sau ani de zile. Este necesară efectuarea unui control a colesterolemiei la fiecare 2—3 luni. Ca o recomandare suplimentară, este bine ca în fiecare seară să fie pregătită doza din ziua următoare (preparatul trebuie păstrat în acest timp la frigider).

Folosirea colestiraminei nu este însă lipsită de anumite reacții nedorite, la căror prezență nu este însă obligatorie: grețuri, balonări, constipație, disconfort abdominal. Totodată se constată deficiențe legate de ab-

Scanned with OKEN Scanner

sorbția unor vitamine ca D, A, E și K. Întrucât este împiedicată și absorbția normală a fenilbutazonei, acidului acetilsalicilic, fenobarbitalului, diureticelor tiazidice, anticoagulantelor cumarinice, digitalei și fierului, aceste medicamente se administrează la cel puțin o oră și jumătate înainte sau trei ore după ingestia colestiraminei. Nu trebuie trecut cu vederea nici faptul că anumite studii indică că acest preparat ar crește riscul formării de calculi biliari și ar favoriza instalarea cancerului gastrointestinal, ceea ce impune prudență în decizia terapeutică.

Colestipolul (colestipol, colestid) este o altă rășină anionică, asemănătoare colestiraminei și cu efecte identice. Ceea ce îl diferențiază constituie doza sub care este administrat (se începe cu 15 g/zi, apoi se crește până la 30 g/zi în decurs de 3 săptămâni). Are aceleași efecte nedorite.

Beta-sitosterolul (beta-sitosterol, beta-sitosterin) este un sterol vegetal, asemănător colesterolului. Se administrează în doze de 3—6 g/zi, în 3 prize, înaintea meselor principale, ingerat cu lapte, sucuri, fructe și ceaiuri. Și-a dovedit eficacitatea mai ales la persoanele la care aportul alimentar de colesterol crește foarte ușor valoarea sa sangvină. Spre deosebire de colestiramină, nu are efecte secundare — exceptând uneori, senzația de plenitudine, flatulență, diaree sau constipație.

Neomicina (neomicin) este un antibiotic cu spectru relativ larg, cu acțiune locală. Ea posedă însă și capacitatea de a împiedica absorbția colesterolului din intestin, mărește de 3—5 ori eliminarea acizilor biliari și scade cantitatea totală de colesterol din organism. Efectul ei este semnificativ mai puternic decât al altor hipolipemiante, reducând LDL plasmatic și colesterolemia cu 20—30%.

Doza uzuală este de 2 g/zi, pe cale orală. Beneficiul este mai mare, dacă se asociază cu colestiramina. Din cauza toxicității acustice, hematopoietice și hepatice, utilizarea sa în tratamentul cronic este mult limitată.

Clofibratul și principalii săi derivați fac parte din substanțele care acționează asupra metabolismului lipidic. El este comercializat ca Atromid, Normolipol, Misclerol, Regelan, Clofibrat — preparate care reduc colesterolemia cu 6—10% și trigliceridemia cu 20—25%. Efectul apare după câteva zile de tratament și este datorat creșterii excreției fecale de steroli neutri, supresiei sintezei colesterolului, în special în țesuturile extrahepatice cu reducerea pool-ului colesterolului tisular, depresiei lipolizei adipocitare, activării lipoproteinlipazei și inhibării sintezei trigliceridelor în ficat.

O altă consecință a utilizării sale este creșterea HDL și a activității fibrinolitice. Se reduce, de asemenea, fibrinogenemia și adezivitatea plachetară (contribuie la diminuarea aterogenezei).

Tratamentul se începe cu doze mici (250 mg × 4), administrate după mese, care se cresc treptat, astfel ca în decurs de 30 de zile să se ajungă la 1,5—2,0 g/zi. Această doză se menține de-a lungul mai multor luni sau ani, cu pauze intermitente de 3—4 săptămâni. În general, preparatul este bine tolerat și poate fi prescris pe termen lung. Dintre reacțiile adverse cele mai frecvente amintim greața, inapetența, vărsăturile, diareea, disconfortul abdominal, tulburări de dinamică sexuală etc.

Clofibratul este contraindicat în insuficiența hepatică, renală și sarcină. Trebuie menționat că administrarea sa potențează efectul cumarinelor și a sulfamidelor hipoglicemiante. De asemenea, în cazurile în

Scanned with OKEN Scanner

care în mod paradoxal colesterolemia crește, se impune întrerupere a medicației. Aceeași conduită este necesară, dacă HLP nu este influențată după 3—6 luni de administrare. Întrebuințarea clofibratului trebuie făcută cu precauție, mai ales pe termen lung, întrucât deși scade frecvența infarctului de miocard, în ansamblu, el mărește mortalitatea generală datorată unei frecvențe mai mari a litiazei biliare (și a complicațiilor sale) și a maladiei neoplazice (hepatice, biliare, intestinale, pulmonare). Din acest motiv, el a fost interzis în unele țări.

Fenofibratul (Fenofibrate, Procetofene, Lipanthyl) este un derivat de clofibrat, dar mai activ decât acesta. El scade sinteza trigliceridelor și colesterolului. Prin acest mecanism se reduce concentrația trigliceridelor cu 40—50% și a colesterolemiei cu 20—25% (la doze de 200—400 mg/zi, în 2 prize). În general este bine tolerat, provocând totuși uneori tulburările dispeptice, fenomenele de miozită, scăderea libidoului, reacțiile alergice.

Ca și în cazul clofibratului se impune precauție, dat fiind riscul malignizant în întrebuințarea prelungită. Nu se asociază creșterea litogenezei biliare. Are aceleași contraindicații ca și clofibratul.

Gemfibrozilul (Gemfibrozil, Gevilon, Lopid), de asemenea înrudit chimic cu clofibratul, micșorează concentrațiile VLDL și trigliceridelor, mai puțin pe cea a LDL și colesterolului. Hipertrigliceridemia este redusă în medie cu 50%, iar hipercolesterolemia cu 5—10%. Mecanismele hipolipemiante sunt reprezentate de inhibiția lipolizei, scăderea sintezei triglicerîdelor, creșterea eliminării fecale a sterolilor neutri; în plus are avantajul creșterii concentrației HDL. Se administrează în doze medii de 2×600 mg/zi. Efectul maxim apare după 3—4 săptămâni de tratament, fiind mai intens decât al clofibratului. Reacțiile adverse sunt asemănătoare celor produse de clofibrat. La diabetici poate favoriza creșterea glicemiei.

Benzafibratul (Benzafibrate, Bezalip, Cedur) are o eficacitate similară fenofibratului și gemfibrozilului. Crește de asemenea HDL, HDL_2/HDL_3, apoproteina A_1 (proteină structurală a HDL, al cărei deficit reduce HDL). Efectele adverse sunt asemănătoare celor induse de clofibrat, dar fără creșterea litogenității bilei.

Etofibratul este un produs obținut din unirea acidului clofibric și a acidului nicotinic. În doze de 3×300 mg are efect hipocolesterolemiant mai mardat decât asocierea echimoleculară a celor două medicamente.

Acidul nicotinic și derivații săi reprezintă de asemenea o grupă importantă de substanțe hipolipemiante ce acționează asupra metabolismului grăsimilor. Ca atare, este comercializat sub forma niacinei sau a acidului nicotinic. Poate fi însă prezent în diverse preparate antiaterogene cu efecte vasodilatatorii și hipolipemiante (Complamin, Cosaldon, Roniacol, Nicalex). Acțiunea hipolipemiantă se datorează inhibiției lipolizei adipocitare, supresiei sintezei hepatice a colesterolului și trigliceridelor, activării lipoproteinlipazei, creșterii excreției fecale a sterolilor. Dozele mari micșorează atât VLDL, IDL și trigliceridele, cât și pe cea de LDL și colesterol. Trigliceridemia scade în medie cu 26%, iar colesterolul cu 10—15%. Efectul asupra VLDL se instalează repede (după 2 zile), iar cel asupra LDL — ceva mai lent. Scăderea LDL este maximă după aproape o lună de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Terapia se începe cu 100 mg în timpul prânzului (1 comprimat), în prima săptămână ; în săptămâna a doua se adaugă încă 100 mg dimineaţa, iar după altă săptămână încă 100 mg seara. Această perioadă de iniţiere a tratamentului poate fi scurtată dacă toleranţa individului o permite. Dozele se cresc ulterior treptat, până se ating în decurs de câteva luni 3—4 g pe zi. Acestea se menţin timp de câţiva ani.

Poate fi încercat în toate tipurile de HLP, cu excepţia chilomicronemiei primare, unde nu este eficace. Este de ales în formele grave de hipertrigliceridemie. În hipercolesterolemii, rezultate bune se obţin dacă se asociază colestiraminei. În dozele mari la care se instalează efectul hipolipemiant, apar frecvent reacţii adverse, ceea ce îi limitează utilitatea. Cele mai importante sunt congestia pielii şi pruritul generalizat, care cedează la administrarea Aspirinei (325 mg, cu 1—2 ore înaintea ingestiei acidului nicotinic). Ele pot fi evitate prin creşterea progresivă a dozelor. Uneori, aceste manifestări se atenuează puţin, după primele săptămâni de tratament. De asemenea, bolnavii pot prezenta disconfort abdominal, greţuri, diaree, alterarea reversibilă a unor teste funcţionale hepatice (necesită controale hepatice din 6 în 6 luni), creşterea valorilor glicemiei şi a uricemiei.

Este contraindicat în ulcerul gastric sau duodenal (risc de hemoragie) şi în diabetul zaharat, hiperuricemie, infarct de miocard.

Dintre derivaţii acidului nicotinic, cei care au dovedit eficacitate deosebită sunt : Niceritrolul (pentaeritroltetranicotinat) care măreşte considerabil valoarea HDL-ului — în plus, efectele hiperuricemiante şi hiperglicemiante sunt mai reduse ; betapiridilcarbinolul (Ronicol), care în doze de 150—450 mg/zi are efecte hipolipemiante mai mari ca acidul nicotinic ; Ciclonicatul, cu efecte secundare mai reduse.

Probucolul (Probucol, Lorecal, Lurselle), compus difenolic cu 2 atomi de sulf în moleculă, creşte catabolismul LDL. El măreşte de asemenea rezistenţa LDL la factorii oxidanţi, ceea ce îi conferă medicamentului proprietăţi antiaterogene independente de efectul hipocolesterolemiant. Reducerea colesterolemiei se face în medie cu 10—15%. Pe de altă parte, însă, formarea HDL este diminuată, probabil prin inhibiţia sintezei apo A_1 din compoziţia acestor lipoproteine. Probucolul se absoarbe bine din intestin. Este caracteristică acumularea treptată în organism, prin depozitarea pentru timp îndelungat în ţesutul adipos (o concentraţie plasmatică de 20% faţă de nivelul maxim se menţine 6 luni după oprirea medicaţiei). Se elimină lent, prin bilă şi scaun.

Doza uzuală este de 1 g/zi, câte 500 mg oral, la masa de dimineaţă şi seara. Este folosit limitat, întrucât produce scăderea HDL.

Asociaţia cu clofibratul accentuează sever deficitul HDL, motiv pentru care este contraindicată. Poate fi însă administrat împreună cu colestiramina, colestipolul şi acidul nicotinic. Medicamentul este în general bine suportat. Provoacă uneori diaree (dacă se asociază cu colestiramina sau colestipolul, efectul dispare), flatulenţă, dureri abdominale, greţuri, vărsături, cefalee. Este contraindicat în afecţiuni hepatice şi afecţiuni inflamatorii ale intestinului.

Compactinul (Compactin) şi *Mevinolinul* (Mevinolin) sunt medicamente hipolipemiante recent introduse în arsenalul terapeutic. Ele sunt produse pe bază de substanţe naturale provenind din anumite ciuperci (Penicillium, Aspergillus, Monascus). Ambele medicamente

Scanned with OKEN Scanner

inhibă sinteza colesterolului prin inhibiția hidroximetilglutaril CoA (HMG CoA) reductazei. Consecutiv, crește activitatea receptorilor LDL și în final se accentuează catabolismul LDL.

Reducerea colesterolemiei este mai consistentă la bolnavii cu hipercolesterolemie familială (fenotipii heterozigoți). Compactinul se administrează în doze de 30 mg/zi, iar Mevinolinul în doze de 12,5 mg/zi. Durata tratamentului este în medie de 12 săptămâni, la sfârșitul cărora se observă o scădere a colesterolemiei cu aproximativ 50%.

Prin asociere cu colestiramina, efectele terapeutice sunt și mai pronunțate. Se recomandă a fi întrebuințate îndeosebi în hipercolesterolemia familială. Reacțiile adverse sunt nesemnificative.

Heparina și heparinoizii de sinteză sunt substanțe hipolipemiante care acționează asupra metabolismului grăsimilor prin mai multe mecanisme: cresc activitatea lipoproteinlipazei, măresc captarea LDL de către receptorii hepatici, cresc proporția HDL-ului în plasmă. Întrucât acțiunea principală a heparinei este de a reduce trigliceridemia, întrebuințarea sa se face ori de câte ori apar creșteri masive și brusc instituite ale acesteia.

Poate fi administrată și în mod cronic. Se folosește calea i.v. sau s.c. Dozele sunt de câte 20 000 u/săptămână (de 4 ori câte 5 000 u/zi).

Dintre medicamentele heparinoide, cele mai întrebuințate sunt Calciparina și Hemoclarul.

Heparinatul de calciu (Calciparina) deține toate însușirile heparinei sodice, față de care prezintă avantajul acțiunii prelungite. Se găsește în fiole de 1 ml conținând 25 000 u, din care se administrează 2—3 injecții pe săptămână.

Hemoclarul este un heparinoid vegetal ce conține polisulfat sodic de pentosan, care posedă însă doar 5% din puterea anticoagulantă a heparinei. Se prezintă sub formă de fiole de 100 mg, injectabile intramuscular, zilnic, și sub formă de tablete — administrate sublingual, conținând 50 mg substanță activă.

Dextrotiroxina sodică (Dextrothyroxine sodium, Choloxin, Dethyrona, Dynothel, Eulepos) au proprietăți hipocolesterolemiante, atribuite epurării crescute a LDL (prin stimularea formării receptorilor specifici în hepatocite). Este folosită limitat, datorită riscului de agravare a anginei pectorale și aritmiilor cardiace, instalării stării de nervozitate, insomniei, bufeurilor de căldură etc. Din aceste considerente se administrează doar la tinerii cu hipercolesterolemie primară, care nu răspund la medicația uzuală și care au un miocard sănătos. Se începe cu doze de 1 mg/zi, pe cale orală, care se cresc progresiv (cu 1 mg/lună), până la 6 maximum 8 mg/zi.

Este contraindicată în prezența infarctului de miocard, a aritmiilor, hipertiroidiei, insuficienței hepatorenale, alergiei la iod.

Alte substanțe hipolipemiante, mai puțin folosite în practica medicală sunt reprezentate de Oxandrolon și Norethindron (anabolizante steroidice ce reduc hipertrigliceridemia — Norenthindronul se folosește la femei, în doze de 2,5—5,0 mg/zi, iar Oxandrolonul, la bărbați, în doze de 2,5 mg/zi; fosfolipidele esențiale (unul dintre cele mai cunoscute preparate, Lipostabil, are ca principiu activ fosfatidilcolina — se administrează 500 — 1 500 mg/zi, timp de 1—4 ani, perioadă în care se constată scăderea trigliceridemiei și colesterolemiei); L-carnitina (efect hipotrigliceridemiant prin creșterea beta-oxidării acizilor grași — se ad-

Scanned with OKEN Scanner

ministrează în doze de 0,5—1,0 g/zi, timp de 8—14 săptămâni) ; acidul chenodeoxicolic (în doze de 400 mg/zi, timp de 40 zile, scade trigliceridemia) ; biguanidele (posedă acțiune hipocolesterolemiantă și hipotrigliceridemiantă prin inhibiția sintezei acestor lipide, reducerea lipolizei ; scăderea absorbției intestinale a grăsimilor alimentare, stimularea lipoproteinlipazei) ; Acipimox (la doze de 750 mg/zi este eficientă în HLP tip II_b) ; vitaminoterapia (vitamina E 300—900 mg/zi, vitamina C 2 000—3 000 mg/zi, sau chiar mai mult, vitamina B_6 250—500 mg/zi, inozitol, vitamina F, reduc pe parcursul administrării colesterolemia și/sau trigliceridemia).

Întrucât nu dispunem de produse medicamentoase hipolipemiante ideale, netoxice și foarte eficace, arsenalul terapeutic de care dispunem trebuie folosit cu mult discernământ. Descoperirea altor produse farmacologice nu trebuie să ne entuziasmeze numai prin faptul că sunt „ultimele achiziții" în tratamentul HLP — ceea ce nu înseamnă că sunt întotdeauna eficiente.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Recurgerea la tratamentul chirurgical se face în HLP familiale, formele homozigote care sunt rezistente la terapia dietetică, efort fizic și medicația hipolipemiantă. Se practică by-pass ileal, limitându-se astfel reabsorbția acizilor biliari și forțându-se transformarea unei părți mai mari din colesterolul disponibil în acizi biliari pentru refacerea cantităților pierdute pe cale intestinală. Reducerea colesterolemiei este deosebit de eficientă.

În schimb, apar efecte secundare deloc neglijabile : sindrom diareic, scădere ponderală, carență în vitamina B_{12}, steatoză hepatică. Din aceste considerente, indicația operatorie trebuie făcută numai în cazurile atent selecționate, la care celelalte metode hipolipemiante nu au dat rezultate.

CURA HIDROMINERALĂ

Influența apelor minerale asupra metabolismului lipidic este cunoscută de mult timp. Unele izvoare au dovedit calități hiperlipemiante, în timp ce altele au efecte opuse. Utilizarea acestora din urmă ar putea aduce un plus benefic în eforturile de reducere a grăsimilor sangvine. Pentru obținerea efectului maxim prin folosirea curei cu ape minerale trebuie respectate anumite reguli.

Dacă subiectul se găsește în stațiune, este obligatoriu ca apa să fie băută de la izvor. Numai când starea de sănătate nu-i permite deplasarea, cura hidrominerală poate fi făcută în cameră sau pe terasă, utilizând apa proaspătă de la izvor. Cantitatea prescrisă trebuie băută cu înghițituri mici și repetate la 2—3 minute. În acest fel se mărește toleranța stomacului față de anumite ape minerale. Ele se administrează, de regulă, la temperatura lor normală. Încălzirea prealabilă în „bain Marie" este indicată în afecțiunile bilio-digestive cu o componentă spastică.

Scanned with OKEN Scanner

Orarul ingestiei hidrominerale este corelat cu cel al meselor, folosindu-se în general 3 prize pe zi. Prima doză se ia dimineața, pe stomacul gol, cea de-a doua înaintea mesei de prânz, iar ultima — înaintea cinei. Ritmul ei poate fi schimbat, de la caz la caz, în funcție de indicațiile medicului specialist. Necesarul de apă minerală pe 24 ore este apreciat în general în funcție de greutatea corporală. Există mai multe metode de a-l stabili.

Una dintre formule este următoarea : greutatea bolnavului (kg) × 10= necesar de mililitri de apă pe zi. Doza de apă pe priză se poate aprecia după formula :

greutatea bolnavului (kg) × 3,3 = ml apă/doză

Prizele mai mari (400—500 ml) trebuie ingerate fracționat, în timp de 30—40 minute. În general, începutul curei hidrominerale se face cu doze mai mici (un sfert sau jumătate de pahar), apoi se mărește cantitatea progresiv, în fiecare zi, în funcție de toleranța fiecărui individ în parte.

În caz de intoleranță gastrică, doza de început se administrează de două ori sau chiar o singură dată pe zi.

Durata curei hidrominerale este de câteva săptămâni, efectul terapeutic depinzând de calitatea apei și de reactivitatea bolnavului.

Reluarea terapiei se face după un interval variabil, stabilit în funcție de valorile colesterolemiei și/sau triglicerildemiei și de posibilitățile de adaptare a pacientului la condițiile climaterice ale stațiunii. Pentru evitarea ultimului aspect se poate folosi apa minerală îmbuteliată și consumată la domiciliul bolnavului (efectul este însă mai redus).

Aceste recomandări generale trebuie individualizate, de la caz la caz, de către medicul specialist.

Apele minerale bicarbonatate sunt larg întrebuințate. Asupra reducerii colesterolemiei, rezultate favorabile au fost comunicate încă din 1930, prin folosirea apei din stațiunea Malnaș. Ulterior s-au descoperit calități hipocolesterolemiante și la apele de la Borsec, Bodoc și Tușnad.

Apele minerale clorurate și-au dovedit eficacitatea în reducerea nivelului plasmatic al colesterolului. Se recomandă consumul apelor clorurate din stațiunile Sângeorz (izvorul 4), Malnaș, Stoiceni, Zizin.

Apele minerale ce contin sulf dețin de asemenea proprietăți hipocolesterolemiante și hipolipemiante. Se pare că efectul lor s-ar datora creșterii eliminării biliare a colesterolului, măririi transformării unei părți din colesterolul plasmatic în acizi biliari și creșterii degradării colesterolului la nivelul organismului.

Se recomandă îndeosebi folosirea apelor minerale de la Olănești (izvoarele 5 și 24), al căror efect apare după aproape 20 de zile și a celor de la Călimănești (izvorul Căciulata 1). Studii experimentale efectuate la Amara demonstrează rolul hipotriglicemiant al apelor din această stațiune.

Se speră ca prin utilizarea apelor minerale să se realizeze o profilaxie mai eficientă a hipercolesterolemiei și a aterosclerozei. Nu trebuie uitat că în cazul utilizării curei hidrominerale în stațiunile balneare sub prescripție medicală se poate beneficia în plus de o dietă adecvată și de foarte multă mișcare.

Este posibil ca și alți factori naturali, prin influențarea pozitivă a tonusului psihic și fizic al pacienților, să determine activarea metabolismului și să reducă astfel concentrația plasmatică a colesterolului. În plus, izolarea de factorii stresanți ai aglomerărilor urbane, îndepărtarea

Scanned with OKEN Scanner

de preocupările tensionale din mediul profesional, relaxarea în mijlocul naturii, recăpătarea liniștii interioare contribuie în mare măsură la înlăturarea stărilor de încordare, care în timp duc la creșterea colesterolemiei și/sau trigliceridemiei.

Folosirea apelor minerale în acest cadru permite ca beneficiul terapeutic să fie cu mult mai evident decât în cazul consumului apelor îmbuteliate, la domiciliul pacientului. Chiar și în aceste ultime condiții, atâta timp cât se poate recurge la factorii terapeutici naturali, asociați dietei sărace în colesterol și grăsimi saturate, cât și efortului fizic care să scadă lipemia până la niveluri apreciabile ca mulțumitoare, este preferabil a se folosi aceste căi în locul adăugării de la început a medicamentelor, ale căror efecte adverse nu sunt deloc neglijabile.

ALEGEREA METODOLOGIEI TERAPEUTICE

Dieta hipolipemiantă asociată efortului fizic reprezintă prima etapă prin care se încearcă reducerea HLP.

În cazurile în care după 3—6 luni nu se obțin rezultate mulțumitoare, se apelează la tratamentul medicamentos, iar uneori la cel chirurgical. Este inoportun a se recurge la medicația hipolipemiantă de la începutul tratamentului, punându-se mai puțin accent pe dietă și activitatea fizică, întrucât eficiența terapeutică devine îndoielnică iar, pe de altă parte, efectele adverse nu sunt deloc neglijabile.

Ținându-se seama de aceste aspecte, prezentăm schematic (Hâncu, 1986), selectarea metodologiei în diferite tipuri de hiperlipoproteinemii :

HLP tip I — regim alimentar + cultură fizică ;

HLP tip II a — regim alimentar + cultură fizică + colestiramină + tratament chirurgical ;

HLP tip II b — regim alimentar + cultură fizică + medicație (colestiramină, clofibrat, acid nicotinic, izolate sau asociate) ;

HLP tip III — regim alimentar + cultură fizică + clofibrat ;

HLP tip IV — regim alimentar + cultură fizică + acid nicotinic + clofibrat ;

HLP tip V — regim alimentar + cultură fizică + anabolizante.

În formele familiale, terapia trebuie să fie energică, riguros condusă și supravegheată. Formele primare nonfamiliale pot beneficia de suprimarea factorilor etiologici cunoscuți : alcoolul, obezitatea, alimentația abuzivă, sedentarismul, medicamentele hiperlipemiante.

În HLP secundare, tratamentul bolii de bază reprezintă principala cale de redresare a tulburării metabolismului lipidic.

CONTROLUL EFICIENȚEI TRATAMENTULUI

Scăderea valorii lipidelor plasmatice se realizează în mod treptat. Se tinde ca terapia să fie în așa fel condusă, încât să fie atinși anumiți parametri la care riscul aterogen este minim.

Scanned with OKEN Scanner

Pe cât posibil, la adulți se caută să se ajungă la valori medii ale colesterolemiei de 180 mg%, iar ale trigliceridemiei de 160 mg%.

În practica medicală, atingerea acestor niveluri este uneori dificil de obținut la bolnavii cu HLP (mai ales pentru formele familiale). Se apreciază că tratamentul este eficace, dacă după primele trei luni se obțin reduceri ale colesterolemiei și/sau trigliceridemiei cu peste 20%, raportat la valorile inițiale. Acest ritm trebuie păstrat și în următoarele trimestre. Când s-au atins concentrații normale sau cât mai apropiate de normal, se continuă tratamentul — modificat în așa fel încât să permită menținerea acestor valori.

Controlul terapiei și al eficienței sale se face la început lunar, apoi, după 6 luni, trimestrial. El vizează : scăderea greutății corporale, involuția xantomatozei, reducerea colesterolemiei, trigliceridemiei, creșterea HDL.

Se apreciază, de asemenea atât aderența la dietă și efortul fizic, cât și eventualele efecte secundare ale medicației hipolipemiante. Se estimează totodată capacitatea de muncă a bolnavului. În eventualitatea în care la evaluările repetate din prima lună de tratament se constată staționarea concentrației lipidelor plasmatice, se intensifică măsurile de educație sanitară privind respectarea dietei, practicarea consecventă a efortului fizic, reducerea ponderală și se dau încurajările necesare pentru întărirea psihotonusului bolnavului aflat în impas (Hâncu, 1985).

Deși, la începutul tratamentului majoritatea bolnavilor sunt entuziaști, după câteva luni de adaptare la noile condiții de viață impuse de programul de mișcare fizică și de schimbare a obiceiurilor alimentare, intervine plictiseala și, uneori, în lipsa unor rezultate pozitive evidente — descurajarea. Această etapă este periculoasă, întrucât există pericolul renunțării la terapie. Prin adoptarea unei atitudini adecvate fiecărei situații în parte, medicul poate conduce tratamentul, în așa fel încât să obțină reducerea concentrației plasmatice a HLP.

Scanned with OKEN Scanner

HIPOGLICEMIILE

CADRUL ETIOPATOGENIC

Hipoglicemia este un sindrom clinic cu manifestări clinice predominant neuropsihice, produs prin reducerea concentrației sangvine a glucozei sub valorile normale. Limita inferioară a acestora este apreciată pentru bărbați la 50 mg% (2,75 mmol/l), iar pentru femei la 40 mg% (2,2 mmol/l). Când determinarea are loc în plasmă valorile sunt cu 15% mai mari decât cele înregistrate în sângele integral (din cauza substanțelor solide existente în sânge, glucoza se distribuie doar în 85% din volumul acestuia, ceea ce face ca dozarea sa din sânge să fie cu 15% mai mică decât cea plasmatică). Există mari variații individuale ale pragului de instalare a hipoglicemiilor, fiind subiecți care suportă fără nici un fel de acuze reduceri sub limitele menționate. Explicația este dată de gradul integrității morfofuncționale a sistemului nervos central (răspunde cel mai prompt la scăderea glicemiei), starea circulației cerebrale, capacitatea creierului și a altor țesuturi de a utiliza în locul glucozei alte substraturi energetice, rapiditatea reducerii glicemiei, durata menținerii sale la niveluri scăzute etc. Din aceste considerente, chiar dacă repetarea valorilor glicemice indică rezultate sub pragul amintit, diagnosticul de hipoglicemie nu poate fi definit decât dacă reducerilor glicemice li se asociază manifestările clinice caracteristice.

Ținând seama de condițiile de instalare și de factorii implicați în declanșarea hipoglicemiilor, acestea se clasifică după cum rezultă din tabelul 1. Se desprind trei mari grupuri de situații în care apar hipoglicemiile : induse medicamentos sau prin toxice, à jeun și postprandiale. Prima categorie este cea mai frecventă și afectează un număr impresionant de bolnavi. Ele se constituie prin creșterea captării celulare a glucozei și/sau blocarea gluconeogenezei și glicogenolizei. Hipoglicemiile à jeun apar înaintea mesei de dimineață sau spre sfârșitul celei de-a doua jumătăți a nopții ca urmare a instalării unei insulinemii crescute sau scăderii influenței hormonilor de contrareglare (se opun reducerii glicemiei). Hipoglicemiile postprandiale apar într-o multitudine de situații clinice în cadrul cărora aportul hidraților de carbon, atât din punct de vedere cantitativ cât și calitativ, declanșează fenomene de neuroglicopenie. Un grup aparte din cadrul acestora îl constituie

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1

Clasificarea hipoglicemiilor

A. Hipoglicemii induse medicamentos sau prin toxice :
- Insulină
- Sulfonilureice
- Alcool
- Salicilaţi
- Hipoglicină
- Chinină
- Pentamidină
- Betablocante
- Perhexilen
- Izoproterenol
- THAM
- Disopiramidă (Rhytmodan)
- Substanţele organofosforice

B. Hipoglicemii a jeun :
- Insulinoame
- Nesidioblastoză
- Neoplasme extrapancreatice
- Insuficienţă endocrină
  - — insuficienţă corticosuprarenală
  - — insuficienţă antehipofizară
  - — hipotiroidie
  - — deficit de glucagon
- Insuficienţă hepatică severă
- Stări infecţioase supraacute
- Insuficienţă renală terminală
- Cauze autoimune
  - — anticorpi antiinsulinici
  - — anticorpi antireceptori insulinici
- Glicogenoze
- Deficit de fructozo-1,6-difosfatază

C. Hipoglicemii postprandiale :
- Nutriţie parenterală prelungită
- Intoleranţă la fructoză, galactoză, leucină
- Hipoglicemii reactive
  - — după intervenţii chirurgicale gastrice
  - — afecţiuni gastroduodenale
  - — obezitate
  - — diabet precoce
  - — idiopatice

Scanned with OKEN Scanner

hipoglicemiile reactive, a căror apariție se datorează exagerării răspunsului β-secretor la stimulul glicemic. Într-un număr de cazuri, hiperreactivitatea sistemului nervos vegetativ joacă un rol esențial în inițierea sau agravarea manifestărilor hipoglicemice. Tot în categoria hipoglicemiilor reactive sunt incluse și cele ce apar postprandial la obezi. Prezența excesului de țesut gras se asociază cu reducerea numărului receptorilor insulinici care, scăzând posibilitatea captării glucozei, induce compensator mărirea secreției pancreatice a insulinei. Creșterea sa este responsabilă, în anumite circumstanțe, de reducerea glicemiei sub pragul fiziologic.

Uneori, hipoglicemiile apar la valori cuprinse între 50—120 mg% și se constituie numai la diabeticii aflați în tratament cu sulfonilureice sau insulină. Întrucât echilibrarea lor metabolică nu poate să atingă în mod constant valorile glicemiei întâlnite la persoanele sănătoase, fiind în general mai mari, scăderea rapidă a glucozei sangvine poate să instaleze manifestări de hipoglicemie la valori peste 50 mg% ale glicemiei. Cu cât nivelul de la care s-a scăzut glicemia a fost mai ridicat, cu atât pragul declanșării tulburărilor neuroglicopenice poate fi mai ridicat.

Pe de altă parte, sunt subiecți aparent sănătoși cu glicemii ușor sub 70 mg% care prezintă manifestări în parte superpozabile celor întâlnite în hipoglicemie (transpirații, paloare, parestezii, amețeli, tremurături, nervozitate, iritabilitate, astenie psihică și fizică etc.). Cauza apariției lor o reprezintă existența distoniei neurovegetative. Pentru astfel de situații, în practica clinică se folosește termenul de pseudohipoglicemie. La un individ normal, activarea sistemului nervos simpatic — răspunzător de cea mai mare parte din manifestările hipoglicemiei — apare numai când glicemia a scăzut sub 50 mg% la bărbați sau 40 mg% la femei, în timp ce la pacienții cu instabilitate neurovegetativă activarea se produce la glicemii mai mari. Menționăm că termenul de pseudohipoglicemie a mai fost utilizat în cazurile în care prin creșterea unor produși biochimici în plasmă (macrogloubulinemia din boala Waldenström, unele forme de leucemie mieloidă) are loc o scădere artificială a glicemiei.

PROFILAXIA HIPOGLICEMIILOR

Prevenirea apariției hipoglicemiilor nu se poate face decât cunoscând factorii răspunzători de reducerea valorilor glicemice (vezi tabelul 1). Chiar și în aceste condiții, profilaxia nu este eficientă decât într-un număr limitat de cazuri, existând numeroase situații clinice când împiedicarea apariției hipoglicemiilor nu se poate realiza în mod constant (ex. diabetul zaharat insulinodependent, insulinoamele inoperabile, tumorile extrapancreatice hipoglicemiante etc.). În astfel de cazuri eforturile trebuie îndreptate îndeosebi în scopul evitării comei hipoglicemice.

Scanned with OKEN Scanner

HIPOGLICEMIILE SECUNDARE INSULINOTERAPIEI

Insulinoterapia reprezintă una dintre cele mai frecvente cauze ale reducerii critice a glicemiilor. Ea este întrebuințată în tratamentul diabetului zaharat de tip I. Prevenirea instalării hipoglicemiilor este greu de obținut în condițiile în care se urmărește stabilirea unui cât mai bun control glicemic al bolnavului. Acest lucru se datorează faptului că apropierea glicemiilor de cifrele normale riscă în condițiile influențelor intervenite în viața pacientului (depunerea unor eforturi fizice neprevăzute, imposibilitatea consumului la timp a hidraților de carbon etc.) să scadă sub limitele admise.

Menționăm că sunt situații când semnele neuroglicopeniei apar chiar dacă pacientul are glicemii în jur de 60—120 mg%, cu condiția ca — prin insulinoterapie — să-i fie reduse brusc valorile de la niveluri ridicate (250—300 mg%) pe care acesta a stat perioade îndelungate de timp. Menținerea unui cât mai bun echilibru metabolic nu poate fi însă obținută decât cu riscul apariției hipoglicemiilor ușoare. Ele reprezintă „prețul pe care îl plătesc diabeticii insulinodependenți întârzierii apariției complicațiilor cronice ale bolii". Prin respectarea anumitor norme de viață și tratament, aceste hipoglicemii se pot instala destul de rar cu intensitate mică.

Cunoașterea cauzelor implicate în inducerea hipoglicemiilor insulinice ajută la luarea de măsuri profilactice corespunzătoare (tabelul 2).

TABELUL 2

Hipoglicemii secundare insulinoterapiei

1. Exces absolut de insulină Supradozare de insulină Introducerea de insuline înalt purificate fără revizuirea dozei
2. Exces relativ de insulină Efort fizic crescut Scăderea aportului de glucide Consum de alcool Utilizarea de medicamente cu potențial hipoglicemic Afectarea contrareglării Sarcină Menstruație Remisii spontane Eradicarea infecțiilor Insuficiență renală

Astfel, supradozajul insulinic poate fi evitat prin verificarea concentrației de insulină din flaconul care este utilizat (unele flacoane conțin 100 u/ml, altele doar 40 u/ml); concordanța între doza prescrisă și tipul

Scanned with OKEN Scanner

de seringă utilizat (ex. 30 u pe seringa de 100 u, corespunde cu 12 u pe cea de 40 u ; în cazul administrării de 30 u de insulină trase în seringa de 40 u, apare supradozarea) ; citirea corectă a nivelului până la care se trage insulina în seringă, mai ales la cei cu tulburări de acuitate vizuală (vârstnici, pacienți cu cataractă, retinopatie diabetică) ; instruirea corectă a părinților unui copil diabetic privind numărul de prize insulinice ; atenționarea personalului sanitar în cursul internării asupra administrării de către bolnav a dozei sale de insulină, pentru ca aceasta să nu mai fie repetată etc.

Introducerea insulinelor înalt purificate (animale sau umane) în terapia bolnavilor aflați pe insulină cristalină trebuie făcută la doze mai mici decât cantitatea anterior folosită, întrucât neantrenând formarea de anticorpi antiinsulinici, eficacitatea terapeutică este mult mai mare. Nu există o modalitate matematică de ajustare a dozelor de insulină înalt purificate, însă necesarul poate scădea cu 10—20%.

Scăderea aportului de glucide reprezintă o cauză frecventă a instalării hipoglicemiilor. Deși în ansamblu dieta poate fi respectată de pacient, nu pot fi controlate întotdeauna efectele hiperglicemiante ale alimentelor consumate, care variază de la caz la caz, chiar în cursul aceleiași zile, în funcție de gradul de prelucrare culinară a alimentelor, de starea funcțională a tubului digestiv, de starea psihică de moment etc. Factori concurenți pot ocaziona întârzierea rezorbției intestinale a glucidelor (ex. blocarea terapeutică a absorbției intestinale a glucozei prin acarboză, pentru a limita creșterea curbei glicemice) într-o perioadă din zi în care activitatea insulinică se află la apogeu. Pentru preîntâmpinarea instalării hipoglicemiilor este necesar ca glucidele să fie repartizate pe 6 mese, să fie respectată o anumită proporție între cantitatea repartizată pe meniuri și tipul de insulină folosit, să se evite mesele sărace în hidrați de carbon sau compuse numai din glucide cu absorbție întârziată, să nu se „sară" peste gustări sau să se omită accidental mesele, să se trateze diareile cronice care spoliază organismul de aportul glucidic, să se consume cu regularitate hidrații de carbon, indiferent de dispoziția pacientului, care poate afirma că nu are apetit sau că nu obișnuiește să mănânce în anumite perioade ale zilei.

Efortul fizic este unul dintre factorii ce intervin în realizarea hipoglicemiilor prin crearea excesului relativ de insulină. Fenomenul este explicat prin creșterea de către mișcarea fizică a sensibilității celulelor periferice la insulină și prin rezorbția ușor crescută a insulinei injectate subcutanat (efortul activează circulația locală și poate mări cantitatea de insulină introdusă în circulație). Atunci când efortul fizic este programat (disputarea unei partide de tenis, plimbarea cu bicicleta, înotul pe o anumită distanță într-un ritm prestabilit etc.), prevenirea instalării hipoglicemiilor se poate obține prin reducerea dozei de insulină, a cărei acțiune se suprapune perioadei activității respective. În funcție de durata și intensitatea efortului ce urmează a fi depus, doza de insulină se scade cu 10—50%. Ca o alternativă terapeutică, se poate menține doza anterioară de insulină, dar se crește consumul hidraților de carbon (aproximativ la 20—40 g). Această ultimă eventualitate este cea care trebuie folosită atunci când apar solicitări fizice imprevizibile iar bolnavului i-a fost deja administrată insulina. Pacientul trebuie aventizat că o asemenea practică nu previne hipoglicemia decât pentru cel mult o oră și jumă-

Scanned with OKEN Scanner

tate, motiv pentru care aportul glucidic trebuie repetat, dacă efortul fizic continuă.

Consumul de alcool poate produce hipoglicemii prin scăderea procesului de neoglucogeneză. Asociat administrării de insulină, induce hipoglicemii severe. Este vorba doar de situațiile în care cantitățile folosite depășesc 60—100 g alcool pe zi. Folosirea sa ocazională și în cantități mici nu constituie un pericol pentru dezechilibrul metabolic al bolnavului.

Utilizarea de medicamente ce potențează acțiunile insulinei de către diabeticii de tip I constituie un factor de risc suplimentar pentru apariția hipoglicemiilor. Dintre acestea menționăm oxitetraciclina, acidul etilendiaminotetraacetic, manganul etc. Cunoașterea lor este necesară pentru a putea fi înlocuite la această categorie de pacienți cu substanțe farmaceutice cu proprietăți terapeutice asemănătoare, dar fără risc hipoglicemiant.

Alterarea proceselor de contrareglare glicemică reprezintă una dintre cauzele frecvente ale scăderii glucozei sangvine sub niveluri critice. La pacienții cu diabet zaharat insulinodependent, tendința la hipoglicemie este atribuită, în mare măsură, insuficienței răspunsului contrareglator al adrenalinei și glucagonului (cu efecte hiperglicemiante). Fenomentul este cu atât mai pregnant cu cât durata diabetului este mai lungă. Selectarea pacienților cu evidente modificări de acest gen poate fi făcută cu ajutorul testului lui White. Se introduc în perfuzie (i.v.) 40 mu insulină/kg corp/oră, timp de 100 min — perioadă în care pacientul este observat clinic și i se dozează glicemia. Dacă în această perioadă apar semne neurologice sau de altă natură, sugestive pentru hipoglicemie sau — dacă glicemia scade sub 35 mg% —, se consideră că sistemul hormonal de contrareglare este deficitar. La această categorie de pacienți, tratamentul insulinic trebuie să urmărească menținerea unor valori glicemice mai ridicate (180—200 mg%), pentru a preîntâmpina accidentele hipoglicemice severe.

Sarcina în prima jumătate de evoluție facilitează reducerea glicemiei, datorită consumului crescut al glucozei de către placentă. La diabeticii de tip I se impune — din aceste considerente — reducerea dozelor de insulină în primele 3—4 luni de graviditate. Menstruația, prin implicațiile hormonale cu care se asociază mărește riscul hipoglicemic la diabeticii de tip I, datorită reducerii rezistenței la acțiunea insulinei (în faza progestativă, necesarul insulinei este mai mare în timpul menstruației).

Remisiile spontane sunt perioade din evoluția diabetului insulinodependent, ce apar în prima etapă a terapiei bolii. Frecvența și importanța lor pare legată de controlul metabolic realizat în primele luni de tratament. Remisia este întotdeauna tranzitorie chiar dacă durata sa poate atinge luni sau uneori 1—2 ani. În această perioadă, funcția secretorie a celulelor beta-pancreatice își revine parțial, fiind capabilă uneori să mențină homeostazia glicemică fără un aport insulinic exogen. De asemenea, se constată prezența unei sensibilități excesive la insulina administrată terapeutic, chiar în doze mici (doze de câte 4 u care, la subiecții normali nu dau nici un răspuns, la acești bolnavi provoacă hipoglicemii).

Scanned with OKEN Scanner

Remisia poate fi parțială (necesarul insulinic scade cu mai mult de 1/3 din doza inițială) sau totală. După un timp — mai scurt (câteva săptămâni) sau mai lung (ani) —, necesarul insulinic revine către dozele inițiale. Cunoașterea fenomenului de remisie permite medicului specialist să adapteze în mod corespunzător tratamentul insulinic, dieta și volumul de efort fizic, pentru a preîntâmpina instalarea hipoglicemiilor.

Reducerea nevoilor de insulină apare și în insuficiența renală avansată, datorită scăderii clearance-ului insulinei plasmatice. Acesta este și motivul pentru care vechii diabetici, cu un precar control metabolic, încep să facă — în mod surprinzător! — hipoglicemii. Determinarea creatinemiei indică alterarea funcției de filtrare renală și atenționează asupra necesității reducerii dozelor de insulină anterior folosite.

Tot prin scăderea necesarului insulinei intervine și eradicarea infecțiilor — frecvent întâlnite la diabetici (glicemia peste 250 mg% micșorează capacitatea fagocitară a leucocitelor). Agresiunea microbiană sau virală mărește necesarul insulinic de 2—3 ori.

HIPOGLICEMIILE SECUNDARE TERAPIEI CU SULFONILUREICE

Sulfonilureicele sunt substanțe farmaceutice utilizate în reducerea glicemiei în diabetul de maturitate. Spre deosebire de biguanide — folosite în același scop — sulfonilureicele dau, printre alte reacții adverse, hipoglicemii uneori deosebit de severe. Respectarea anumitor reguli diminuează considerabil frecvența hipoglicemiilor. Ele se aplică ținând seama de principalele cauze implicate în scăderea valorilor glicemice în timpul tratamentului cu sulfonilureice (tabelul 3).

TABELUL 3

Cauzele hipoglicemiilor induse de sulfonilureice

Supradozaj
Scăderea aportului de glucide
Efort fizic crescut
Consum de alcool
Asocierea medicației cu efect hipoglicemiant aditiv
Insuficiență renală
Insuficiență hepatică

În practica clinică, majoritatea accidentelor hipoglicemice induse de medicația orală se datoresc introducerii intempestive a produsului farmaceutic la pacienții nou-descoperiți de către un personal medical fără experiență în terapia diabetului. Pentru a evita acest lucru, se recomandă ca bolnavii normo- și subponderali trecuți de 45 de ani care prezintă glicemii repetate crescute să fie trecuți inițial pe dietă timp de două săptămâni. În aceste condiții dacă glicemia à jeun este de 150—170 mg% și la două ore postprandial 180—200 mg%

Scanned with OKEN Scanner

se introduce Tolbutamidul. Dacă valorile glicemiei sunt mai mari decât cele menționate sau dacă nu s-a obținut un răspuns satisfăcător la medicația amintită după două săptămâni de tratament se utilizează sulfonilureice mai puternice, de tipul Clorpropamidului, iar în cazuri mai grave, a Glibenclamidului. Introducerea acestuia din urmă se face progresiv, în doze inițiale de 5—10 mg, ce pot fi crescute la 15 mg sau chiar 20 mg pe zi, în funcție de valoarea glicemică găsită la controale repetate de-a lungul mai multor săptămâni.

Trebuie subliniat că efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor din generația a doua (ex. Glibenclamidul) se conturează în forma sa definitivă de-abia după două luni de tratament, motiv pentru care nu este prudent a normaliza glicemia din prima săptămână fără ajustarea ulterioară a dozei întrucât la aceeași doză valoarea glicemiei se poate micșora și mai mult cu trecerea timpului.

Pentru evitarea hipoglicemiilor este necesară, de asemenea, cunoașterea funcționalității hepato-renale a diabeticilor. Tolbutamidul și Glibenclamidul sunt metabolizate hepatic, iar Clorpropamidul este eliminat ca atare pe cale renală. Din aceste considerente, evaluarea dozelor trebuie făcută ținând seama de starea biologică a ficatului și rinichiului.

Ca și în cazul insulinoterapiei, scăderea aportului glucidic produce hipoglicemie. Fenomenul nu este rareori întâlnit, întrucât diabeticii aflați sub tratament cu sulfonilureice își iau medicamentele dar nu respectă întotdeauna programul de alimentație. Dacă se asociază și practicarea unor eforturi fizice suplimentare, impuse de ritmul trepidant al activităților cotidiene, instalarea hipoglicemiilor devine adesea inevitabilă. Printr-o educație sanitară adecvată, se poate obține aderarea bolnavilor la normele de viață pe care le impune maladia, pentru a nu crea dezechilibre în evoluția metabolică a acestora. Aceasta implică și limitarea consumului de alcool care, în cantități crescute, blocând gluconeogeneza, facilitează reducerea glicemiei sub limitele normale.

Mult mai puțin cunoscut, dar întâlnit în practica clinică, este faptul că unele substanțe farmaceutice pot accentua efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor. Dintre acestea menționăm : sulfamidele (utilizate în tratamentul unor infecții), unele antibiotice (cloramfenicolul, oxitetraciclina), salicilații, fenilbutazona și indometacinul (utilizate în ameliorarea suferinței osteoarticulare — frecvent întâlnită în diabetul de maturitate, mai ales după vârsta de 55—60 de ani), dicumarinicele și heparină (folosite în terapia atacurilor ischemice recurente cerebrale și coronariene — de 2—3 ori mai dese decât la restul populației), clofibratul (hipolipemiant pe cale de a fi mai rar întrebuințat), anticolinergice și vitamina B_6. Pentru că majoritatea medicamentelor menționate sunt frecvent prescrise, potențialul lor hipoglicemiant trebuie avut totdeauna în vedere.

HIPOGLICEMIILE INDUSE DE ALCOOL

Alcoolul etilic constituie unul dintre factorii frecvent implicați în inducerea hipoglicemiilor (scade gluconeogeneza hepatică). În funcție de reactivitatea individuală, de aportul nutritiv și de cantitatea de etanol consumată, hipoglicemiile alcoolice se pot instala à jeun sau în cursul zilei. Asupra primei situații, studii experimentale făcute

Scanned with OKEN Scanner

asupra subiecților sănătoși prin ingestia de 1,5 g/kg corp de alcool în timpul mesei de seară au demonstrat o reducere a glicemiei dimineața, comparativ cu valorile avute în mod obișnuit. Ținând seama de faptul că hipoglicemiile alcoolice à jeun apar chiar la persoanele sănătoase, dacă consumul etanolic are loc după un post de 36—72 ore și că există o susceptibilitate mai mare pentru denutriți și copii ; asigurarea rației calorice necesare (în care să existe un procentaj adecvat de glucide) previne apariția semnelor de neuroglicopenie.

O sensibilitate crescută pentru acest gen de hipoglicemici se întâlnește la cei supuși dietei hiperproteice (stimulează secreția de insulină) și hipoglucidice, ceea ce impune simultan cu reducerea sau întreruperea ingestiei alcoolice, corectarea proporției principiilor nutritive. Subliniem că inducerea hipoglicemiei poate fi produsă de cantități moderate de alcool (60—100 g), motiv pentru care mai ales la persoanele cu reactivitate individuală deosebită, se recomandă reducerea cantităților cel puțin la jumătate față de cele menționate.

În afara hipoglicemiilor à jeun, alcoolul poate determina accidente hipoglicemice și în cursul zilei. Se întâlnește la etilicii cronici, la diabeticii insulinodependenți sau supuși terapiei cu sulfonilureice, la consumatorii de băuturi alcoolice îndulcite. În prima situație, mecanismul pare a fi legat de afectarea hepatică consecutivă și de scăderea răspunsului hormonal de contrareglare. Dată fiind complexitatea patogenică a acestei forme de hipoglicemii, singura măsură eficientă de profilaxie o reprezintă evitarea consumului de etanol. Pentru cea de-a doua categorie de bolnavi, trebuie atrasă atenția asupra pericolului pe care-l poate reprezenta asocierea dintre alcool și insulină sau sulfonilureice. La persoanele sănătoase s-a demonstrat că o cantitate mică de alcool poate întârzia în mod marcat revenirea dintr-o hipoglicemie indusă prin administrarea i.v. a 0,1 u insulină/kg corp. Cu atât mai mult există pericolul scăderii anormale a glicemiei la diabeticii de tip I, ce pot prezenta în plus grade variabile de alterare a contrareglării glicemice. Acest lucru nu impune abstinență, însă la cei supuși terapiei amintite este necesară consumarea cu prudență, prin tatonarea reactivității individuale, a unor cantități mici sau cel mult moderate de etanol (ocazional).

O categorie aparte de hipoglicemii o reprezintă cea provocată de băuturile alcoolice îndulcite. Se apreciază că 10—15% din persoanele sănătoase dezvoltă semne de neuroglicogenie în aceste circumstanțe. Cauza o reprezintă creșterea răspunsului insulinemic la încărcarea cu glucoză și instalarea fenomenului hipoglicemic de rebound. Pentru cei avizați, singura măsură profilactică este renunțarea la consumul de alcool.

În afara celor menționate, în practica clinică se întâlnesc situații când hipoglicemia apare prin asocierea dintre etanol și efortul fizic (crește utilizarea periferică de glucoză). Este cazul persoanelor care depun munci fizice grele sau practică sporturi de performanță și care la sfârșitul activității depuse consumă cantități moderate sau crescute de alcool, fără a asigura și un aport nutritiv adecvat. Alteori, efectuarea de mișcare timp îndelungat în condiții de temperatură scăzută (spre exemplu, la alpiniști), la capătul căreia se ingeră băuturi alcoolice în scop reconfortant sau pentru „încălzirea" organismului, duce de asemenea la hipoglicemie. Atenționarea celor implicați asupra acestui pericol, urmată de evitarea ingestiei excesive de etanol sau consumul ponderat, asociat alimentării echilibrate, previne apariția semnelor de neuroglicopenie.

Scanned with OKEN Scanner

Cunoașterea potențialului hipoglicemiant al altor substanțe exogene permite evitarea întrebuințării unor dintre ele sau reducerea dozelor administrate. Cea mai cunoscută grupă o reprezintă cea a salicilaților, a căror capacitate hipoglicemiantă este știută de peste 100 de ani. Copiii febrili și deshidratați sunt în mod deosebit predispuși la astfel de accidente, la doze relativ mici de salicilați administrați în scopul reducerii temperaturii corpului. La adulți, Aspirina poate induce hipoglicemie în cazul administrării a peste 4—6 g/zi sau când este folosită în doze mari de către pacienți cu insuficiență renală. În reducerea valorilor glucozei sangvine, salicilații intervin prin inhibarea gluconeogenezei, creșterea utilizării ei periferice și stimularea într-o oarecare măsură a secreției de insulină.

Hipoglicina este un agent hipoglicemiant extras din fructele necoapte de *Bliglia sapida*. Folosirea ei este responsabilă de instalarea unui sindrom clinic caracterizat prin vărsături abundente, stare de șoc și comă hipoglicemică. Ultima apare prin inhibiția gluconeogenezei (secundară scăderii oxidării acizilor grași) și accelerarea utilizării periferice a glucozei *Chinina* poate determina de asemenea reducerea severă a glicemiei, atunci când este întrebuințată pe cale intravenoasă la pacienții infestați de malarie. Riscul hipoglicemic este în mod particular crescut la cei cu atingere cerebrală. Mecanismul hipoglicemiant constă în stimularea masivă a secreției insulinice.

Pentamidina, utilizată în tratamentul infecției cu *Pneumocystis carinii* (frecvent observată la pacienții cu SIDA) induce hipoglicemie prin creșterea temporară a insulinemiei secundare citolizei β-pancreatice (ulterior apare insulinopenia). Înlocuirea ei cu alte medicamente evită riscul neuroglicopenic.

Perhexilina, substanță utilizată pentru proprietățile sale vasodilatatorii, poate provoca uneori accidente hipoglicemice severe.

Isoproterenolul (beta-adrenergic), *THAM-ul* (alcalinizant plasmatic) pot reduce în mod critic glicemia prin stimularea eliberării de insulină.

Betablocantele neselective (ex. Propranololul) pot genera — în foarte rare situații hipoglicemie. Au fost comunicate cazuri la bolnavii cu infarct de miocard, cu sindrom postgastrectomie, insuficiență renală cronică aflată sub dializă. Se pare că mecanismele implicate ar fi reducerea gluconeogenezei și glicogenolizei hepatice și scăderea ripostei glucagonului (hormon hiperglicemiant) la reducerea glicemiei. Cunoașterea acestui potențial al betablocantelor neselective le face a fi administrate cu prudență mai ales la categoriile de bolnavi amintiți. Măsuri similare se impun și în cazul Disopiramidei (antiaritmic) care, prin reducerea gluconeogenezei și glicolizei hepatice, poate reduce glicemia sub valorile normale.

HIPOGLICEMII A JEUN

Profilaxia hipoglicemiilor à jeun întâmpină dificultăți în absența terapiei etiopatogenice adecvate (vezi „Tratament etiopatogenic").

Un rol deosebit revine aportului alimentar. Deși are un caracter nespecific, dieta bazată pe glucide lent absorbabile (ex. : pâine, orez, făi-

Scanned with OKEN Scanner

noase etc.), combinată cu dieta cu glucide rapid absorbabile (fructe, lapte), constituie singura modalitate general valabilă în prevenirea reducerii valorilor glicemice. Consumul hidraților de carbon cu absorbție prelungită înaintea orei de culcare (în jurul orei 22), permite în multe cazuri, menținerea unor glicemii care să nu scadă sub nivelul critic până dimineața.

La nevoie se pot ingera cantități suplimentare de glucide și în cursul nopții. Menționăm că, în mod paradoxal, în sindromul Kwashiorkor, realimentarea neadecvată poate agrava manifestările neuroglicopenice. În această situație, instituirea unor perfuzii prelungite cu glucoză depășește adesea starea de urgență.

HIPOGLICEMII POSTPRANDIALE

Această categorie de hipoglicemii ocupă locul al doilea ca frecvență după cele induse medicamentos sau de consumul de etanol. Ele apar în situațiile clinice prezentate în tabelul 1.

NUTRIȚIA PARENTERALĂ PRELUNGITĂ

Atunci când alimentația parenterală e făcută cu cantități crescute de glucide și aminoacizi, prin stimularea excesivă a secreției de insulină poate determina hipoglicemie în momentul în care scade brusc aportul nutritiv, datorită persistenței unui hiperinsulinism secundar. Întrucât hrănirea efectuată exclusiv pe cale parenterală o lungă perioadă de timp survine la pacienții cu afecțiuni grave și cu o stare de nutriție precară, tulburările metabolice și endocrine însoțitoare pot crea o susceptibilitate deosebită pentru hipoglicemii. De asemenea, prin alimentarea pe sondă, dacă aceasta nu a fost bine poziționată, permitând trecerea rapidă a soluțiilor bogate în glucoză în duoden sau jejun pot predispune la hipoglicemii de tip reactiv.

Din aceste considerente, în practica medicală, alimentația parenterală trebuie realizată progresiv, cu cantități de substanțe nutritive adaptate strict necesităților calorice ale pacientului, iar ritmul introducerii glucidelor să fie lent, fără a forța activitatea celulelor beta-pancreatice. De asemenea întreruperea nutriției parenterale trebuie făcută numai după ce bolnavul a început să se alimenteze oral.

INTOLERANȚA EREDITARĂ LA FRUCTOZĂ SAU GALACTOZĂ

Profilaxia hipoglicemiilor la această categorie de bolnavi se realizează prin îndepărtarea respectivelor substanțe din alimentația bolnavului. Ele se fac responsabile de blocarea glicogenolizei și gluconeogenezei hepatice (în galactozemie intervine doar inhibiția glicogenolizei). În galactozemie se procedează la eliminarea produselor ce conțin lactoză (dizaharid format din glucoză și galactoză) : laptele de vacă, capră, oaie, brânză, cremele, untul, iaurtul și produsele ce au lapte adăugat pentru îmbunătățirea gustului — ca pâinea și margarina. De asemenea, părinții trebuie avertizați că acele medicamente care pot conține în compoziția lor lactoză trebuie evitate la copiii prezentând galactozemie.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru tulburările metabolismului fructozei, soluția o reprezintă înlăturarea din alimentație a fructelor și a altor produse ce conțin fructoză, ceea ce duce la dispariția manifestărilor bolii (implicit a hipoglicemiilor).

HIPOGLICEMIILE REACTIVE

Constituie o categorie aparte de perturbări biologice, atât prin frecvența lor ridicată, cât și prin multitudinea situațiilor clinice cu care se asociază. Instalarea lor pleacă de la exagerarea răspunsului secretor β-celular, la aportul de glucoză. Câteva condiții (a căror înlăturare reduce mult din incidența hipoglicemiilor reactive) amplifică scăderea glicemică postprandială : cantități peste 100—200 g de glucoză sau amidon bine prelucrat și ușor asimilabil, mai ales la persoanele care au exclus aceste alimente timp de peste câteva zile ; aport glucidic crescut asociat cu ingestia de ceai, cafea sau coca-cola — ce dețin un important efect insulinosecretor ; alimente sub formă de soluții cu osmolaritate optimă ce permit o golire gastrică rapidă și cu absorbție proporțională ; stimularea vagală (crește eliberarea de insulină). Acest din urmă fenomen poate fi exagerat la persoanele cu tulburări psihoafective, ceea ce explică în parte și incidența mai ridicată a hipoglicemiilor în rândul lor. Redobândirea echilibrului emoțional constituie o condiție esențială în reducerea frecvenței și amplitudinii manifestărilor neuroglicopenice, indiferent de etiologia hipoglicemiilor reacționale. În cazul celor întâlnite în chirurgia gastrică, un rol decisiv revine evitării alimentării cu produse hiperosmolare (soluții glucidice sau extracte de carne concentrate). Fragmentarea alimentației pe mai multe mese și inversarea felurilor de mâncare din meniul tradițional poate fi de asemenea utilă (prânzul solid are o evacuare mai lentă decât cel fluid). Totodată, clinodigestia încetinește tranzitul gastrointestinal, reducând astfel posibilitatea creșterii rapide a glicemiei într-o primă fază și scăderii sale ulterioare prin hiperinsulinismul reactiv. Aceste măsuri ajută la diminuarea incidenței hipoglicemiilor apărute în stadiul postoperator. Mult mai utilă este evitarea intervenției chirurgicale, întrucât în ciuda eforturilor depuse pentru găsirea unei soluții optime, orice operație este în fapt mutilantă cu efecte deseori imprevizibile și necontrolabile. Aceasta trebuie rezervată doar situațiilor nerezolvabile prin tratament conservator.

În cazul în care actul chirurgical devine imperios necesar, se vor practica intervențiile cu risc minim, dar cu eficiență sigură. În funcție de particularitățile individuale se poate opta pentru acele variante care conservă cât mai mult din continuitatea naturală a tractului digestiv sau pentru vagotomia selectivă sau ultraselectivă.

Deosebit de importantă este alegerea momentului optim al intervenției operatorii (exceptând urgențele). Se preferă perioadele de acalmie când s-a realizat în prealabil închiderea nișei și stingerea procesului inflamator gastric și/sau duodenal. De asemenea, sunt de ales fazele de stabilitate psihovegetativă — condiție importantă pentru buna desfășurare a reacțiilor adaptative precoce. Se va asigura restabilirea echilibrului nutritiv și a eventualelor anemii pentru obținerea homeostaziei sistemice.

Scanned with OKEN Scanner

Pregătirea preoperatorie este indispensabilă și implică un tratament antiulceros eficace în condiții de spital, repaus psihologic, sedare, acceptarea fără temeri a perspectivei chirurgicale. De un real folos este psihoterapia care deține un rol major în prevenirea reacțiilor disproporționate cu efectele lor majore. Se va insista asupra imprimării unui climat liniștitor și încurajator. Date fiind tulburările adaptative postoperatorii care durează 6—12 luni, este necesar controlul periodic al bolnavilor. Pe această cale se oferă bolnavului nu numai un sentiment de siguranță, ci și posibilitatea modulării îngrijirii în mod individualizat.

De asemenea, trebuie acordată atenție bolilor asociate (dischinezie biliară, colon iritabil, ginecopatii, distonie neurovegetativă etc.) care, dacă rămân necontrolate, influențează negativ evoluția postoperatorie.

Hipoglicemiile reactive se pot instala și în perioada conservatorie a bolii ulceroase. Hipertonia vagală specifică pacienților cu afectare duodenală poate acționa și asupra celulelor β-pancreatice, crescând secreția insulinică și posibilitatea reducerii drastice a glicemiei. Mult mai importantă în stimularea insulelor Langerhans este accelerarea evacuării gastroduodenale (prin hipertonia parasimpatică), fenomen ce se însoțește de eliberarea crescută a hormonilor insulinotropi gastrointestinali.

Dat fiind faptul că o parte din cazurile cu hipertonie vagală apar pe fondul unor suprasolicitări psihice, recăpătarea echilibrului emoțional — cu sau fără psihoterapie — contribuie în bună măsură la prevenirea hipoglicemiilor reactive din boala ulceroasă. Obezitatea este una din afecțiunile în care se întâlnesc hipoglicemii postprandiale. Fenomenul este explicat de existența unui hiperinsulinism atât în condiții bazale cât și după ingestia alimentară. Prezența sa se datorează rezistenței pe care o depun celulele adipoase la pătrunderea în interiorul lor a glucozei plasmatice, ceea ce stimulează pancreasul endocrin să elibereze o cantitate suplimentară de insulină pentru depășirea obstacolelor întâmpinate.

Hiperinsulinismul postprandial este responsabil de apariția hipoglicemiilor reactive, ceea ce explică foamea impedioasă întâlnită, în mod paradoxal, la obezi. Singura modalitate prin care poate fi împiedicată perpetuarea hiperinsulinismului și, implicit, a hipoglicemiilor este reducerea greutății corporale prin scăderea aportului caloric, modificarea comportamentului alimentar și creșterea volumului de activitate fizică.

Menționăm că și în perioadele preliminare instalării diabetului de maturitate (asociat de multe ori cu excesul ponderal) există un hiperinsulinism responsabil de instalarea intermitentă a hipoglicemiilor.

Cele idiopatice apar în general la persoanele de sex feminin, mai frecvent în jurul vârstei de 30—40 de ani, ce prezintă un fond emoțional labil. Orarul de apariție a manifestărilor hipoglicemice este variabil, având totuși maximul de incidență către orele 11—12 sau 15—16 (sugerează o reacție postprandială tardivă). De menționat că aportul alimentar ameliorează numai într-un număr de cazuri simptomatologia bolnavilor, ceea ce subliniază că tabloul clinic nu este datorat întotdeauna numai scăderii glicemiei sub limitele normale, ci și distoniei neurovegetative, frecvent întâlnită la această categorie de pacienți. De aici rezultă că pentru prevenirea tulburărilor menționate, un rol deosebit deține restabilirea echilibrului afectiv al pacienților.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL HIPOGLICEMIILOR

REGIMUL ALIMENTAR

Indiferent de etiologia hipoglicemiilor, regimului alimentar îi revine un rol esențial în prevenirea și combaterea tendinței de scădere a glucozei sangvine sub limitele normale. Acest lucru implică un aport substanțial de hidrați de carbon. El poate fi asigurat din consumul de cereale, legume, fructe, lapte, zahăr și produse zaharoase.

Cerealele — prin conținutul lor ridicat în glucide (tabelul 4) — și prin ponderea pe care o ocupă în ratia alimentară, constituie o sursă importantă de produse nutritive ce pot fi utilizate în terapia hipogli-

TABELUL 4

Compoziția glucidică a cerealelor

Cereale	*Glucide*
grâu de toamnă	70,1
secară	73,2
porumb	69,2
orz	67,0
ovăz cu înveliș	56,4
ovăz decorticat	61,6
orez decorticat	75,6
mei cu înveliș	58.6
mei decorticat	65,1

cemiilor. Comparativ cu alte alimente, prezintă avantajul că asigură pentru o perioadă de timp mai lungă creșterea glicemică, datorită absorbției lente a hidraților de carbon din tubul digestiv. Totodată, prin conținutul ridicat de vitamine din complexul B, cerealele intervin în accelerarea ratei de metabolizare a glucozei și în refacerea stocurilor energetice celulare, a căror deficiență stă la baza instalării manifestărilor neuroglicopenice. Trebuie menționat că mărirea treptată și doar moderată a glicemiei induse de produsele cerealiere nu este utilă în restabilirea rapidă a valorilor glucozei sangvine prăbușită sub limitele normale, motiv pentru care nu sunt întrebuințate ca alimente de elecție în hipoglicemiile avansate. Ele sunt folosite după ce curba glicemică a atins parametrii ce permit îndepărtarea aproape completă a neuroglicopeniei, în scopul prevenirii reapariției manifestărilor de hipoglicemie.

Cerealele sunt utilizate îndeosebi sub forma derivatelor rezultate din măcinarea boabelor : griș, făină și mălai. Grișul, obținut prin sfărâmarea fină a grâului, conține 76,3% glucide. Făina are o concentrație glucidică variabilă, în funcție de produsul cerealier din care provine și de gradul ei de puritate (gradul de extracție). Astfel, în timp ce făina de

Scanned with OKEN Scanner

grâu conține 75—76 g de glucide la 100 g, cea de orez are 75—80% glucide. În funcție de gradul de extracție, cantitatea de hidrați de carbon existentă în făina de grâu este de 74,2% (grad de extracție 30%), 73,4% (grad de extracție 75%) și 70,8% (grad de extracție 85%). Se observă că, cu cât puritatea făinii este mai mare, cu atât concentrația glucidică este mai ridicată. Făinurile cu cel mai înalt grad de extracție asigură mai rapid creșterea glicemică, comparativ cu cele impure.

La noi în țară principalul produs cerealier întrebuințat în alimentația cotidiană este pâinea (conține 50% hidrați de carbon). Se obține din coacerea aluatului rezultat prin amestecul făinii cu apa. Este cel mai la îndemână mijloc prin care se asigură creșterea glicemică pe o perioadă mai lungă (la fel ca și orezul și derivatele sale). Trebuie menționat însă că pâinea caldă, preferată uneori, este mult mai greu de digerat și, implicit, absorbția hidraților de carbon este mai dificilă. Același lucru se întâmplă în cazul în care persoanele vârstnice sau edentate înmoaie pâinea în lapte, ceai sau supă. De aceea, pentru a se asigura o digestie eficientă urmată de o creștere glicemică evidentă și în timp util se preferă evitarea situațiilor amintite. Dintre celelalte produse rezultate din cereale și folosite în scopul prevenirii și combaterii hipoglicemiilor menționăm pastele făinoase (fierte, conțin 20% glucide).

Cartofii (20% hidrați de carbon), fasolea uscată boabe (47% hidrați de carbon), mazărea boabe uscată (53% hidrați de carbon) și moncovii (10% hidrați de carbon), constituie principalii reprezentanți ai legumelor care prin aportul lor glucidic pot fi utili în tratamentul dietetic al hipoglicemiilor (celelalte produse conțin doar 3—5% hidrați de carbon). Absorbția glucidelor din compoziția acestora se face treptat, motiv pentru care creșterea lor în sânge este asigurată pentru o perioadă de timp mai îndelungată.

În contrast cu categoriile de alimente menționate, fructele, laptele și zahărul realizează o mărire glicemică rapidă, dar de scurtă durată. Acest lucru permite persoanelor la care se declanșează hipoglicemia, în eventualitatea că sunt încă capabile de a înghiți, să consume produsele amintite și să-și recapete starea de conștiență.

Conținutul în hidrați de carbon al fructelor variază de la 5% (afine, coacăze, agrișe) până la 20% (banane) sau 60—75% în unele fructe uscate (stafide, curmale, smochine, prune uscate). Dacă semnele de neuroglicopenie nu sunt alarmante, ceea ce impune administrarea de zahăr, folosirea fructelor se dovedește extrem de eficace în combaterea hipoglicemiilor. În plus, prin aportul de vitamine pe care îl aduc, asigură o metabolizare rapidă a glucidelor, facilitând refacerea stocurilor energetice celulare.

Laptele constituie un aliment de bază în dieta diabeticilor insulinodependenți. Faptul este datorat nu numai valorii nutritive globale, ci și posibilității de a interveni în modelarea concentrației glucozei sangvine. Chiar dacă concentrația hidraților de carbon este mică (4%), prin absorbția lor rapidă se limitează tendința de scădere accelerată a glicemiei sub efectul insulinoterapiei. Ei sunt reprezentați prin lactoză, care este mai stabilă decât zaharoza sau alte zaharuri.

Zahărul și produsele zaharoase constituie alimentele cele mai des întrebuințate în hipoglicemiile ușoare și medii (cele severe, prin alterarea stării de conștiență necesită perfuzie cu glucoză). El asigură o resta-

Scanned with OKEN Scanner

bilire într-un timp scurt a valorilor glicemice. Zahărul conține 100% glucide ce se digeră și se absorb ușor și în totalitate. Alături de el, produsele zaharoase, prin conținutul ridicat în hidrați de carbon, dețin un rol esențial în îndepărtarea semnelor de neuroglicopenie. Concentrația lor în glucide este redată în tabelul 5.

TABELUL 5

Concentrația glucidică a principalelor produse zaharoase

Produsul	Concentrația glucidică (%)	Produsul	Concentrația glucidică (%)
zahăr	99,9	dulceață de nuci verzi	76,1
miere de albine	81,3	jeleu de afine	76,0
dropsuri	98,9	gem de zmeură	74,3
drajeuri	98,8	marmeladă	72,5
caramele cu lapte	96,0	magiun de prune	55,0
caramele cu fructe	92,2	cacao-praf	40,2
bomboane cu ciocolată	56,3	ciocolată cu lapte	49,8
sirop de fructe	73,0	ciocolată cu vanilie	58,9
gem de caise	70,0	nuga	53,0
gem de piersici	73,0	halya (susan)	47,4
gem de prune	72,5	halva (floarea soarelui)	43,0

Subliniem faptul că deși unele produse de genul ciocolatei conțin o cantitate ridicată de zaharuri totuși, datorită compoziției bogate în grăsimi (unt, margarină, uleiuri aromate), creșterea glicemică nu se produce suficient de prompt, întrucât lipidele încetinesc evacuarea gastrică și, implicit, reduc viteza de asimilare sangvină a hidraților de carbon. De aici rezultă și conduita practică, în hipoglicemii administrându-se îndeosebi zahăr, a cărui trecere rapidă prin bariera intestinală restabilește în timp util glicemia.

Un alt factor de care trebuie să se țină seama în alcătuirea dietei este faptul că la aceeași concentrație de hidrați de carbon, răspunsul hiperglicemiant al alimentelor este variat. Diverse studii întreprinse în această direcție au demonstrat fenomenul amintit, chiar dacă nu există o similitudine de păreri privind puterea hiperglicemiantă a acelorași produse nutritive. Pentru a se putea face comparații, s-au analizat răspunsurile postprandiale după cantități echiglucidice din diverse alimente. Jenkins a conceput ca indicator al rezultatelor obținute indexul glicemic rezultat din relația :

$$IG = \frac{\text{suprafața de sub curba răspunsului glicemic al alimentului testat la 3 ore}}{\text{suprafața de sub curba răspunsului glicemic al alimentului de referință la 3 ore}} \times 100$$

Alimentul de referință este reprezentat de pâinea albă. Valorile indexului glicemic pentru principalele alimente este redat în tabelul 6.

TABELUL 6

Indicele glicemic al unor alimente (după B a n t l e)

Pâine	pâine albă	100
	pâine integrală	99
	pâine de secară	58
Cereale	orez alb	83
	paste făinoase	66
Vegetale	cartofi uscați	116
	cartofi noi, fierți	81
	cartofi fripți	135
Leguminoase	fasole boabe	60
	mazăre verde	56
Fructe	mere	53
	banane	79
	grape-fruit	36
	struguri	62
	portocale	66
	pere	47
Zaharuri	glucoză	138
	zahăr	86
	fructoză	30
Lactate	lapte ecremat	46
	iaurt	52
	înghețată	25

Cifrele prezentate în tabelul 6 au numai o valoare orientativă, întrucât s-a observat că în urma hrănirii complexe la care este supus pacientul, prin combinația dintre diverse produse nutritive, răspunsul glicemic postprandial nu corespunde exact indexului glicemic al alimentelor. Diferențele se datorează stării de hidratare și mărimii particulelor de amidon, cantității și tipului de fibre alimentare asociate (încetinesc absorbția glucidică), cantității de proteine și lipide (întârzie evacuarea gastrică și implicit digestia și absorbția hidraților de carbon).

Un alt aspect îl reprezintă influența circadiană și circanulară asupra toleranței la glucide. S-a observat că efectul hiperglicemiant al aceleiași mese este mai mare în cursul dimineții decât în celelalte perioade ale zilei. Rezultă că în terapia hipoglicemiilor de intensitate comparabilă, cel puțin din punct de vedere teoretic, la prânz și seara este necesar a se utiliza cantități mai mari de substanțe hidrocarbonate. Totodată, creșterea sezonieră a secreției de insulină (iarna și toamna) atrage atenția asupra necesității suplimentării ratiei glucidice în această perioadă la cei cu hipoglicemii cronice.

Pe lângă cele menționate, de importanță capitală se dovedește a fi respectarea orelor de masă. Nu este atât de importantă asigurarea unei cantități crescute de glucide, cât de repartizarea ei de-a lungul mai multor prize alimentare.

Scanned with OKEN Scanner

PARTICULARITĂȚI DIETETICE ÎN HIPOGLICEMIILE INDUSE PRIN MEDICAȚIA ANTIDIABETICĂ

Dietei îi revine un rol important în prevenirea și combaterea — până la un anumit nivel — a hipoglicemiilor provocate prin folosirea de insulină sau sulfonilureice. Dată fiind resorbția continuă, relativ uniformă a insulinei din zona injectată sau acțiunea persistentă de-a lungul perioadei de acțiune a sulfamidelor antidiabetice, efectul hipoglicemiant al acestora poate fi uneori foarte marcat, dacă pacientul nu respectă o anumită conduită de alimentație. Mesele trebuie coroborate cu orarul injecțiilor de insulină și împărțite de-a lungul a 6 prize alimentare.

Mesele principale se iau după injecțiile de insulină. Gustările vor asigura o ritmică generală a aportului de hidrați de carbon de circa o masă la 3 ore. La bolnavii care nu necesită insulină, mesele vor fi cu un conținut de hidrocarbonate cât mai uniform și egal repartizat de-a lungul zilei. Aproape 2/3 din totalul rației de hidrați de carbon se va asigura până în jurul orei 17, ținând seama că în acest interval de timp se efectuează cea mai mare parte a efortului fizic. De asemenea, masa de dimineață va fi cât mai matinală, iar gustarea de seară cât mai târzie (în jurul orei 22), pentru a micșora intervalul din cursul nopții, când prin nealimentație dar persistența acțiunii insulinei (lente sau semilente) sau sulfonilureicelor, se poate ajunge la reducerea critică a valorilor glicemiei.

Dieta prescrisă trebuie să asigure numai cantitatea de glucide pe care organismul o poate utiliza, ajustând conduita terapeutică în funcție de nevoile energetice ale organismului. Pentru un necesar caloric de până în 2 200 cal/zi, hidrații de carbon sunt asigurați din până la 250 g glucide. Peste 2 500 cal/zi, glucidele pot fi ridicate până la 300 g.

Un aspect esențial al dietoterapiei la diabetici îl reprezintă interzicerea folosirii glucidelor simple (glucoză, zahăr etc.) și înlocuirea lor cu polizaharide (conținute în făinoase, cartofi, orez, griș, pâine etc.). Motivația o reprezintă absorbția rapidă a primelor, urmată de o hiperglicemie postprandială marcată spre deosebire de polizaharide care se absorb lent și determină creșteri glicemice progresive, dar în schimb mai prelungite. Prin aceasta se evită mărirea brutală a glicemiei (greu de compensat în condițiile absorbției treptate a insulinei injectate subcutanat) și totodată, se previne reducerea ei sub nivelul pragului critic.

In cazul apariției hipoglicemiilor ușoare, se apelează la consumul de fructe (asigură o creștere glicemică rapidă, dar de scurtă durată) urmat de ingestia de pâine (creșterea glicemică, deși mai lentă, este de durată). In formele mai avansate se apelează la zahăr, întrucât absorbția sa este mai rapidă decât a hidraților de carbon conținuți în fructe, iar creșterea glicemică mai importantă. Pentru prevenirea recăderii hipoglicemiei se consumă de asemenea pâine sau orez.

Starea alimentelor influențează și ea gradul de absorbție intestinală a hidraților de carbon și, implicit, posibilitatea combaterii hipoglicemiei. Astfel, pireul de mere produce o creștere glicemică mai importantă decât consumul fructului ca atare. Fără a reprezenta o soluție practică, acest

Scanned with OKEN Scanner

exemplu atenționează asupra sferei largi pe care o prezintă un aliment în influențarea curbei glicemice (cantitatea de hidrați de carbon, forma lor de prezentare — simpli sau complecși — starea gastrotehnică a acestora).

Gradul de hidratare a meniului este de asemenea implicat în ridicarea glicemiei. Astfel, dacă se consumă apă în timpul mesei, prin distensia și evacuarea mai rapidă a stomacului se facilitează trecerea imediată a hidraților de carbon în intestin și de aici în torentul circulator. Pe această cale s-ar putea explica și influența favorabilă a laptelui degresat (deși conține doar 4% glucide) în redresarea imediată a glicemiei anterior scăzute.

In cazul în care meniul conține o cantitate crescută de lipide, dată fiind încetinirea indusă de ele asupra evacuării gastrice, aportul de hidrați de carbon poate să nu ridice în timp util glicemia la niveluri comparabile cu prevenirea instalării hipoglicemiilor. Acesta este și argumentul pentru care în cazul declanșării acestora se preferă utilizarea de zahăr în loc de prăjituri cu creme, frișcă etc.

Deși practic produsele zaharoase sunt interzise, există anumite situații când utilizarea lor se impune din necesități legate de asigurarea aportului caloric la bolnavii cu insuficiență renală avansată. Este cazul mierii de albine, care conține 81% hidrați de carbon, fără a aduce un supliment de proteine (nociv în condițiile funcționalității defectuoase a rinichilor). Estimările asupra creșterii glicemice induse de miere sunt variabile, în funcție de autorii care s-au ocupat de această problemă. Experiența practică demonstrează însă că poate fi folosită în cantități mici la cei cu IRC avansată, pentru completarea rației calorice.

Deosebit de importante în prevenirea și combaterea hipoglicemiilor la diabeticii insulinodependenți sunt multiplele aspecte care leagă dieta de efortul fizic. În condițiile unor activități fizice intense, practicate de bolnavi bine echilibrați metabolic, glicemia poate scădea foarte mult, atingând uneori pragul neuroglicopeniei. Dacă pacientul știe că are de făcut un efort susținut, el poate să-și reducă cantitatea de insulină cu 10—30% (în funcție de intensitatea mișcării). În cazul folosirii amestecurilor de insulină se micșorează cea cu potențialul maxim de acțiune în perioada desfășurării activității respective. În eventualitatea în care bolnavul este obligat să facă eforturi fizice neplanificate, atunci trebuie să-și suplimenteze rația cu 20—40 g hidrați de carbon (preferabil din cei cu absorbție lentă), în funcție de intensitatea și durata activității depuse. Dacă se instalează fenomenele de hipoglicemie, se recurge la consumul de zahăr până la înlăturarea neuroglicopeniei, apoi se continuă cu hidrați de carbon cu absorbție lentă (pâinea, orezul etc.), pentru a preveni recăderea valorilor glicemice (după hipoglicemii, țesuturile rămân cu o sensibilitate crescută la insulină).

PARTICULARITAȚI DIETETICE ÎN HIPOGLICEMII A JEUN

Combinată cu tratamentul etiologic, dieta intervine substanțial în terapia acestui grup de hipoglicemii. Există însă situații când chiar prin administrare de zahăr sau glucoză (spre exemplu în deficitul de fosfoenolpiruvatcarboxikinază), progresia bolii spre un deznodământ nefast nu

Scanned with OKEN Scanner

poate fi oprită. În general, se recomandă asigurarea unui aport crescut de hidrați de carbon (predominent din cei cu absorbție lentă) la masa de seară și înante de culcare (în jurul orei 22). Uneori se impune adăugarea unei gustări bogate în glucide în cursul nopții. La nevoie — cum ar fi în cazul glicogenozei tip I — se impune hrănirea frecventă la fiecare 2—3 ore. Prețul acestei nutriții excesive îl reprezintă uneori luarea în greutate și instalarea obezității, ea însăși generatoare a hipoglicemiilor reactive (stimulează apetitul).

PARTICULARITAȚI DIETETICE IN HIPOGLICEMIILE REACTIVE

Dieta, alături de psihoterapie și tratamentul medicamentos, contribuie la împiedicarea sau reducerea instalării manifestărilor hipoglicemice. Datorită obiceiurilor alimentare diferite de la o categorie de populație la alta, nu există prescripții dietetice aplicabile tuturor pacienților. De aceea, în în funcție de particularitățile individuale ale bolii și de preferințele alimentare se alcătuiește meniul, de a cărui adeziune depinde în parte succesul terapeutic. Este preferabil să se facă de către nutriționist unele concesii în alcătuirea meniului, decât să ne izbim de la început de încălcarea prescripțiilor date de către pacient. Anamueza atentă trebuie să evidențieze în fiecare caz în parte caracteristicile meniurilor care sunt urmate de apariția semnelor de neuroglicopenie.

Din acest punct de vedere se recomandă ca produsele alimentare să se împartă în trei categorii : alimente urmate întotdeauna de tulburări ; alimente ce nu dau niciodată manifestări hipoglicemice ; alimente ce se însoțesc doar uneori de hipoglicemii.

Alcătuirea meniului din produse ce nu dau sau se asociază rar cu neuroglicogenie trebuie făcută cu multă îndemânare și imaginație. Se caută a se evita monotonia și lipsa de sapiditate a meselor. Pentru a satisface cerințele terapeutice, dieta trebuie să întrunească anumite caracteristici. În primul rând, între principiile nutritive trebuie să existe o anumită proporție : glucide 55%, lipide 30% și proteine 15%. Se vor evita glucidele rafinate (zahăr, bomboane, prăjituri de cofetărie, dulcețuri, înghețată etc.). De asemenea, dintre produsele naturale trebuie evitate fructele cu conținut glucidic ridicat : perele coapte, strugurii, prunele, piersicile, smochinele etc. În cantități mici, la sfârșitul mesei, ele se pot consuma totuși ocazional. Îndulcirea preparatelor de făinoase poate fi făcută cu miere, în cantități mici, la care se adaugă în completare zaharină sau ciclamat.

Mesele se prescriu în cantități mici (sub 250 ml sau 250 g), repartizate de-a lungul a 5—6 prize alimentare pe parcursul zilei. Se evită astfel trecerea unui volum mare de hidrați de carbon în intestin ceea ce se însoțește de hiperglicemie inițială și hipoglicemie secundară tardivă (spre exemplu, în stomacul operat). Întrucât răspunsul hipoglicemic postprandial este proporțional cu cantitatea de glucide consumată, se poate anticipa că și reacția hipoglicemică este cu atât mai importantă cu cât hidrații de carbon de la o masă sunt mai mulți. Alcătuirea meniului predominant din glucide complexe (90% din totalul hidraților de carbon),

Scanned with OKEN Scanner

bogate în fibre alimentare, prin faptul că încetinesc absorbția hidraților de carbon, împiedică tendința la hiperglicemie marcată, ce se soldează ulterior cu reacție hipoglicemică. În plus, se influențează favorabil metabolismul lipidic prin faptul că trecerea grăsimilor alimentare în sânge se face progresiv, permițând mecanismelor de protecție să reducă mai ușor hiperlipemia postprandială.

Alcoolul trebuie evitat, mai ales atunci când este consumat în cantități mari și sub formă de băuturi concentrate (blochează gluconeogeneza).

La persoanele care au fost supuse intervenției chirurgicale gastroduodenale trebuie interzis consumul băuturilor zaharoase concentrate (băuturi răcoritoare bogat îndulcite, siropuri etc.). De asemenea, la această categorie de bolnavi se recomandă începerea meselor cu meniuri solide care au o evacuare gastrică lentă. Se previne astfel nu numai creșterea rapidă a glicemiei (urmată ulterior de hipoglicemie reactivă), dar se micșorează totodată riscul instalării sindromului „dumping".

La persoanele supraponderale dieta trebuie să fie hipocalorică, pentru a reduce excesul ponderal și, implicit hiperinsulinismul implicat în declanșarea hipoglicemiilor. Nu trebuie căzut nici în extrema suprimării complete a aportului alimentar, care se poate însoți de grave dezechilibre biologice. Sub îndrumarea nutriționistului se stabilesc, de la caz la caz, regimuri de la 1 000 la 1 400 calorii/zi, a căror instituire se face progresiv. Se va căuta să se mențină un raport optim între principiile nutritive, chiar dacă acest lucru pare dificil în dietele restrictive. O dată cu reducerea în greutate, dispare hiperinsulinismul reacțional și hipoglicemiile consecutive.

Hipoglicemiile prin intoleranță la fructoză, galactoză și leucină. În cazul intoleranței la fructoză, măsurile dietetice cuprind excluderea zaharozei, a fructelor și a extractelor din fructe (utilizate pentru obținerea unor băuturi răcoritoare). Zaharoza fiind un dizaharid ce conține glucoză și fructoză, face parte din produsele frecvent utilizate în alimentația omului civilizației contemporane. Evitarea consumului său presupune, de la caz la caz, folosirea substanțelor edulcorante de genul zaharinei sau ciclamatului, în scopul menținerii senzației de dulce. De asemenea, este necesară suplimentarea rației nutritive cu vitamine (fructele dețin mari disponibilități de vitamine hidrosolubile), fie pe cale naturală (din legume), fie artificială (preparate farmaceutice). În timpul declanșării manifestărilor bolii, se pot folosi cu bune rezultate siropul de cereale (în special de grâu), care conține îndeosebi maltoză (dizaharid alcătuit din două molecule de glucoză). Rezultatele terapeutice se pare că sunt destul de bune.

În cazul intoleranței la leucină, măsurile dietetice implică excluderea acestui aminoacid din alimentație și consumul unor mese frecvente.

Hipoglicemiile induse de galactoză beneficiază în primul rând de excluderea acesteia din alimentație. Se elimină din hrana pacienților laptele (indiferent de proveniență), derivatele sale (brânză, smântână, iaurt) și produsele nutritive care conțin lapte adăugat pentru îmbunătățirea gustului și calității unor alimente ca pâinea și margarina.

În prezent există în țările dezvoltate economic preparate lactate care conțin toate elementele nutritive ale laptelui, cu excepția lactozei. Produsele sunt îmbogățite cu minerale și vitamine. Ele pot fi, de asemenea, folosite pentru gătit. Lista produselor ce nu conțin lapte sau derivate trebuie cunoscută de pacienți, iar etichetele cu compoziția alimentelor

Scanned with OKEN Scanner

trebuie verificate de fiecare dată, întrucât pot exista modificări în procesul de preparare industrială. Pacienții trebuie de asemenea avertizați asupra unor medicamente, în special sub formă de tablete, întrucât pot conține încorporată lactoză.

TRATAMENTUL ETIOPATOGENIC

HIPOGLICEMIILE INDUSE PRIN MEDICAȚIA ANTIDIABETICĂ

Dată fiind necesitatea menținerii medicației antidiabetice în scopul echilibrării metabolice a bolnavului, hipoglicemiile induse prin administrarea insulinei sau sulfonilureicelor beneficiază doar de ajustarea dozelor și în nici un caz de întreruperea lor. Doar în insuficiența renală avansată se poate recurge la suprimarea pe o perioadă mai scurtă sau mai lungă a terapiei hipoglicemiante, dată fiind reducerea severă a clearence-ului insulinic sau a sulfamidelor antidiabetice, la care se adaugă scăderea producției de glucoză.

In cazul declanșării hipoglicemiei, îndepărtarea agentului etiologic nu se poate obține ; în schimb, se pot contracara mecanismele hipoglicemiante. In acest scop se utilizează glucagonul. Acesta este un hormon pancreatic hiperglicemiant care-și exercită efectul amintit atât prin accelerarea mobilizării glucozei din ficat, cât și prin creșterea formării acesteia din celelalte principii nutritive (gluconeogeneză). Este eficace numai în prezența stocurilor de glicogen hepatic. Din acest motiv, întrebuințarea sa în hepatitele cronice sau în ciroza hepatică asociată diabetului zaharat nu-și găsește utilitatea. De asemenea, el nu este recomandat nici în hipoglicemiile induse de sulfonilureice unde, în mod paradoxal, poate accentua reducerea glicemiei. Fenomenul este datorat stimulării de către glucagon a celulelor beta-pancreatice și creșterii secreției insulinice.

Totodată trebuie atrasă atenția asupra lipsei de răspuns favorabil la glucagon, dacă hipoglicemia a fost produsă prin medicația antidiabetică asociată cu consumul unor cantități mari de alcool.

Glucagonul, ca produs farmaceutic, se găsește în fiole conținând 1 mg sau 10 mg de substanță activă. El se administrează pe cale i.m., i.v. sau s.c. Față de calea suboutanată, cea intramusculară are o perioadă de latență mai mică, permițând instalarea efectului hiperglicemiant mult mai rapid. Intrebuințarea glucagonului se poate face chiar de către pacient, indiferent de locul în care acesta se găsește. Dat fiind caracterul de urgență al hipoglicemiei și rapiditatea cu care aceasta se instalează, la nevoie, injectarea substanței se face prin haine, pentru a nu se mai pierde timpul cu dezbrăcatul, ceea ce ar întârzia instalarea efectului hiperglicemiant și scoaterea bolnavului în afara pericolului. Instalarea acțiunii glucagonului apare într-un interval de 1—15 minute, perioadă în care pacientul, dacă poate, trebuie să consume și o cantitate orală de glucide ușor absorbabile (zahăr, fructe).

Avantajul major al glucagonului constă în ușurința cu care poate fi păstrat și administrat de către bolnav sau cei din jur. El poate fi pre-

Scanned with OKEN Scanner

văzut cu o seringă specială, ușor de manipulat. În general, se administrează 1 mg de substanță activă, ce poate fi repetată la nevoie după 20 de minute. Ea nu poate fi utilizată repetat mai mult de două ori, întrucât, datorită reducerii rezervelor glicogenice hepatice, eficiența sa scade până la dispariție. Trebuie menționat că în cazul întrebuințării dozelor mari pot apare grețuri și vărsături.

În situația în care folosirea glucagonului se dovedește ineficace, chiar dacă s-a asociat o alimentație bogat glucidică, se impune administrarea de glucoză hipertonă (20% sau 33%) pe cale intravenoasă până la recăpătarea completă a stării de conștiență. În plus, prin folosirea acesteia efectul hiperglicemiant se instalează mai repede decât prin întrebuințarea glucagonului și permite menținerea glicemiei la nivelul dorit, prin reglarea debitului perfuziei.

În majoritatea hipoglicemiilor ușoare sau medii, folosirea glucagonului cuplată cu ingestia hidraților de carbon rapid absorbabili se dovedește suficientă pentru a scoate bolnavul din starea hipoglicemică.

HIPOGLICEMIILE INDUSE DE SALICILAȚI

Intoxicația cu salicilați atrage după sine un cortegiu de manifestări clinice de gravitate extremă (alcaloză respiratorie și metabolică, insuficiență renală acută funcțională etc.), la care se adaugă și cele determinate de hipoglicemie. Redresarea valorilor glicemice și îndepărtarea excesului de salicilați reprezintă obiectivele terapiei acestei forme de hipoglicemie. Se montează o perfuzie endovenoasă cu glucoză 10% sau 20% alternând cu ser fiziologic și bicarbonat de sodiu. Asocierea de hemisuccinat de hidrocortizon (100 mg la 1 litru de soluție glucozată) sau de glucagon (1 mg repetat la nevoie) poate fi utilă pentru restabilirea glicemiei (cresc gluconeogeneza și glicogenoliza hepatică).

Volumul de lichide trebuie să se ridice la 1 litru/oră, pentru a se forța diureza. Aceasta permite antrenarea unor cantități suplimentare de salicilați prin urină și implicit o reducere mai rapidă a concentrației lor sangvine.

Folosirea bicarbonatului în condiții de alcaloză nu trebuie să pară ilogică, întrucât prin creșterea *p*H-ului urinar se mărește considerabil clearence-ul salicilaților și implicit eliminarea lor renală. Se va avea însă în vedere ca *p*H-ul sangvin să nu depășească 7,55.

Reducerea salicilemiei scade excitația centrilor respiratori și implicit hiperpneea, responsabilă de instalarea alcalozei respiratorii.

Pentru evitarea hipokaliemiei determinată de alcaloză și hipoglicemie (pătrunderea glucozei în celule antrenează o cantitate proporțională de potasiu) este necesar adaosul în serul fiziologic a 4—6 g de KCl la 1 000 ml perfuzabili.

Pentru grăbirea eliminării salicilaților din organism se pot utiliza purgative saline, respectiv sulfatul de sodiu sau de magneziu (câte 30 g dizolvate în 200 ml apă). Administrarea lor se face *per os* sau pe sonda gastrică. Dacă hipoglicemia a fost rapid redresată în urma perfuziei cu glucoză și starea de conștiență a bolnavului perfect recăpătată, se practică spălătura gastrică (chiar și după 10 ore de la ingestia salicilaților), pentru îndepărtarea eventualelor cantități restante, neabsorbabile, care pot ulte-

Scanned with OKEN Scanner

rior precipită din nou reducerea glicemiei. Se folosește mai ales suspensia de cărbune activat care, prin capacitatea sa absorbtivă, împiedică absorbția salicilaților. După spălătură se lasă în stomac 150—200 ml de manitol soluție 20% care, provocând diaree osmotică, îndepărtează o parte din salicilații aflați încă în tubul digestiv.

HIPOGLICEMIILE INDUSE DE BETABLOCANTE

Beta-blocantele neselective, prin acțiunea lor asupra receptorilor β-adrenergici și îndeosebi a celor β_2, pot induce în anumite condiții hipoglicemii ca urmare a limitării gluconeogenezei și glicogenolizei hepatice, creșterii utilizării periferice a glucozei și frânării secreției glucagonului endogen.

În practica medicală, aceste hipoglicemii sunt foarte rare, apărând îndeosebi în cazul supradozării medicamentoase. Deși manifestările hipoglicemice pot avea o pondere importantă, tabloul clinic este dominat de instalarea tulburărilor cardiovasculare (bradicardie, hipotensiune arterială, stare de șoc etc.). Terapia de urgență implică, în afara întreruperii administrării beta-blocantelor, instituirea unei perfuzii endovenoase cu glucoză hipertonă și administrarea de glucagon. Acesta din urmă, în afara efectului glicogenolitic hepatic, intervine în înlăturarea efectelor cronotrop și inotrop negativ induse de propranolol. În primul caz se mărește conducerea atrioventriculară și implicit frecvența cardiacă, iar în al doilea caz se activează adenilciclaza și se crește contractilitatea cordului.

Glucagonul se administrează i.v. în doză inițială, *in bolus*, 1,5 (μg/kg corp, timp de 1 minut, după care se perfuzează în doză de 1—5 mg/oră. Are avantajul că poate fi administrat simultan cu alte medicamente antibradicardice (ex. Dobutamidul).

După redresarea glicemiei, dacă ingestia toxicului a avut loc de câteva ore, se practică spălătura gastrică cu suspensie de cărbune activat. Apoi se administrează pe cale orală sau pe sondă gastrică 30—50 g cărbune activat și un purgativ salin. Se caută prin aceste modalități să se împiedice absorbția cantităților de betablocante restante în intestin, care ar putea întreține tulburările metabolice și cardiovasculare. Menționăm că aplicarea diurezei forțate sau a dializei pentru înlăturarea propranololului nu sunt eficiente, deoarece drogul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 90%.

HIPOGLICEMIILE INDUSE DE DISOPIRAMIDĂ

Disopiramida (Rhytmodan) este un antiaritmic cu efecte asemănătoare chinidinei. În cazul supradozării, paralel cu manifestările cardiovasculare (bradicardie, hipotensiune arterială), pot apare și tulburări de natură hipoglicemică.

Prima măsură terapeutică constă în întreruperea administrării drogului și instalarea unei perfuzii cu glucoză hipertonă alternând cu cea de ser fiziologic. Serul fiziologic este util prin aportul de sodiu pe care-l aduce și care contrabalansează o parte din efectele cardiotoxice ale diso-

Scanned with OKEN Scanner

piramidei (tinde să readucă la normal viteza de creștere a potențialului de acțiune și durata perioadei refractare efective). Unii autori folosesc în același scop lactatul de sodiu (250 ml soluție molară de lactat de sodiu perfuzată în ritm de 5—10 ml/min). Concomitent se administrează și doze adecvate de clorură de potasiu, pentru a se evita riscul hipokaliemiei (alcalinizarea mediului interstițial și pătrunderea glucozei în celule antrenează reducerea kaliemiei).

După redresarea glicemiei, în primele ore de la ingestia disopiramidei se practică spălătura gastrică cu suspensie de cărbune activat, după care se administrează un purgativ cu sodiu. Se grăbește pe această cale eliminarea resturilor încă neabsorbite ale medicamentului din tubul digestiv. Aplicarea diurezei forțate sau a dializei pentru accelerarea clearence-ului disopiramidei nu-și dovedesc eficacitatea, întrucât substanța farmaceutică circulă în sânge legată de proteinele plasmatice în proporție de 80%.

HIPOGLICEMIILE ALCOOLICE

Inducerea hipoglicemiilor prin ingestia de alcool apare, de regulă, la alcoolemii sub 1 g/l (echivalează cu ingestia de 1 g alcool pur/kg corp). Valorile glicemice coboară în astfel de situații sub 30 mg%. Dată fiind severitatea manifestărilor neuroglicopenice se instituie de urgență o perfuzie endovenoasă cu glucoză hipertonă. Aceasta se menține până la recăpătarea stării de conștiență.

Se administrează în medie 500—1 500 ml de soluție glucozată. Acesteia i se pot adăuga vitamine din grupul B (îndeosebi B_1). Avantajul asocierii lor constă în accelerarea ratiei de metabolizare a etanolului (10 mg din vitamina B_1 intervin în metabolizarea a 125 mg alcool) și în creșterea vitezei de refacere a stocurilor de ATP (vitamina B_1 intervenind în activarea piruvatdecarboxilazei și piruvatoxidazei permite decarboxilarea acidului piruvic și transformarea sa în acetil-CoA — metabolit-cheie în inițierea ciclului Krebs). Administrarea vitaminelor din grupul B își găsește utilitatea cu atât mai mult cu cât hipoglicemiile alcoolice survin adesea la etilicii cronici multicarențați vitaminic.

Unii autori recomandă în scopul creșterii oxidării alcoolului folosirea de fructoză, care ar crește rata de metabolizare a acestuia cu 40—50%. În plus, prin convertirea ei în glucoză ar contribui la redresarea glicemiei. Tratamentul cu fructoză nu este însă lipsit de riscuri, necesitând o strictă suprareglare a echilibrului acidobazic. De asemenea, el se contraindică la alcoolicii cronici, deoarece poate provoca stare de sevraj acută sau acidoză metabolică.

Hipoglicemiile alcoolice nu beneficiază de terapia cu glucagon (hormon hiperglicemiant), datorită ineficienței sale în contextul patogenic al acestor forme de hipoglicemii.

În urma terapiei aplicate, deși revenirea este rapidă, completă și fără sechele, totuși, mortalitatea rămâne mare (10% pentru adulți și 25% pentru copii).

Scanned with OKEN Scanner

Insulinoamele sunt tumori insulinosecretorii care, prin volumul mare de insulină eliberată în circulație determină apariția hipoglicemiilor (predominant à jeun). Aproape 99% din tumori sunt localizate în pancreas, iar 1—2% extrapancreatic (peretele duodenal, hilul splenic, țesutul perihepatic). Ele beneficiază de exereză chirurgicală, cu condiția ca aceasta să fie posibilă din punct de vedere tehnic (tumoră localizată și ușor extirpabilă), să nu prezinte riscuri operatorii pentru bolnav (vârstă înaintată, ateroscleroză avansată, complicații organice și incompatibile cu actul operator etc.) sau să existe deja metastaze. În formele neoperabile se întrebuințează medicația hiperglicemiantă.

Tratamentul chirurgical

Reprezintă singura modalitate de vindecare a bolii. În prezent, metodele moderne de explorare paraclinică permit în cele mai multe situații localizarea tumorii. Se folosesc în acest scop arteriografia (când este pozitivă, e de mare ajutor), scintigrafia, ecografia, flebografia portală transhepatică cu prelevare de sânge la diferite niveluri (tehnica este pretențioasă și nu exclude rezultate înșelătoare) și în ultimii ani, cu rezultate bune, tomografia computerizată. În unele centre specializate se încearcă localizarea tumorilor folosind injectarea albastrului de toluidină în arterele splenică și gastroduodenală, cateterizarea venei pancreatice cu determinarea rapidă a insulinemiei la diferite niveluri ori ultrasonografia intraoperatorie.

Dacă localizarea tumorii nu a putut fi realizată, dar se decide intervenția operatorie, dificultatea actului medical este și mai mare, ridicând numeroase probleme tehnice chiar pentru cei care au mare experiență în domeniu. În absența detectării preoperatorii, localizarea tumorii poate fi uneori ușor identificată după evidențierea pancreasului prin palparea sistematică, dar blândă, a acestuia. Adenoamele unice și bine localizate, cu o mărime depășind 1 cm diametru sunt ușor palpabile. De multe ori, culoarea țesutului pancreatic supraiacent este roșietic-brună. În astfel de situații intervenția chirurgicală constă în enucleerea tumorii, cu atât mai ușor de făcut cu cât formațiunea este mai bine delimitată și neaderentă de țesuturile vecine. Se pare că actul operator este mai ușor de făcut când tumora se găsește în coada sau în corpul pancreasului. Întrucât în peste 20% din cazuri formațiunile sunt multiple, chiar atunci când se găsește una bine delimitată, în restul pancreasului se pot găsi alte mici insulinoame. De aceea, în timpul actului operator țesutul pancreatic trebuie explorat sistematic prin palpare, pentru decelarea eventualelor tumori asociate. Descoperirea lor trebuie urmată obligatoriu de îndepărtarea lor chirurgicală.

In cazul în care datele clinice și paraclinice sunt sugestive pentru insulinom, dar la explorarea chirurgicală nu s-a putut pune în evidență tumora, se recurge de regulă la rezecția unei porțiuni din coada pancreasului pentru examen histologic și imunohistologic. Unii autori recomandă rezecția în etape a pancreasului, cu urmărirea permanentă a glicemiei. Creșterea bruscă a acesteia indică înlăturarea tumorii ce nu putuse fi anterior detectată.

Scanned with OKEN Scanner

În situațiile existenței microadenomatozei pancreatice sau hiperplaziei insulare (nesidioblastoză), tratamentul constă în pancreatectomie subtotală capabilă să producă remisii prelungite sau chiar vindecări.

Pentru cei la care tumora se dovedește a fi de natură malignă (10% din cazuri), se practică rezecția sa largă, urmată de aplicarea chimioterapiei antitumorale (tabelul 7). Din păcate, aproape 50% din țesuturile malignizate prezintă în momentul descoperirii lor metastaze.

TABELUL 7

Substanțe antitumorale utilizate în insulinoamele maligne
(după Kohn, 1983)

Medicamentul	Doza	Toxicitatea	Observații
Streptozotocin	1,5 g/m² i.v. ca doză unică pentru 1 săptămână sau 500 mg/m²/zi, 5 zile/săptămâna, timp de 6 săptămâni	Grețuri, vărsături, alterarea funcției tubulare renale, tulburări funcționale hepatice, mielosupresie (doze mari)	Este precedată și urmată de o perfuzie cu ser fiziologic pentru a crește diureza; dacă apare proteinuria, doza va fi scăzută
5-Fluorouracil	12 mg/kg corp i.v., ca doză unică pe săptămână sau 400 mg/m²/zi i.v., 5 zile/săptămână, timp de 4—6 săptămâni	Mielosupresie	La valori scăzute ale leucocitelor sau trombocitelor se scade doza cu 25%; poate fi asociat cu streptozotocin
Adriamicin	50—70 mg/m² i.v. timp de 3 săptămâni (până la doza totală de 500 mg/m²)	Mielosupresie, toxicitate cardiacă	Poate fi dat cu streptozotocin sau 5-fluorouracil
Tubercidin	1 500 µg/kg-corp/zi în zilele 1 și 8, apoi 750 µg/kg-corp lunar	Grețuri, vărsături. Tulburări hepato-renale funcționale. Leucopenie, trombocitopenie	Foarte toxic

Pentru a preveni apariția intraoperatorie a episoadelor hipoglicemice, intervenția trebuie efectuată sub perfuzie continuă cu glucoză, urmărind menținerea glicemiei în limite fiziologice. Întrucât manipularea tumorii și anestezicul pot influența glicemia, repetarea acesteia în cursul operației devine necesară.

Scanned with OKEN Scanner

Finalizarea actului chirurgical nu creează o certitudine absolută asupra îndepărtării cauzei hipoglicemiante (rezecția incompletă a tumorii, localizare multiplă etc.). În aproape 15% din cazuri hipoglicemiile reapar, ceea ce impune în multe situații reintervenția chirurgicală. Actul în sine nu este lipsit de riscuri, ținând seama că se pot declanșa complicații ca : pancreatita acută, peritonita, hemoragii digestive, insuficiența hepatorenală, respiratorie etc. Din aceste considerente, în caz de insucces operator, conduita terapeutică trebuie făcută cu precauție, dacă se decide reintervenția.

În cazul abandonării abordului chirurgical (prezența contraindicațiilor, a metastazelor etc.) se recurge la medicația hiperglicemiantă, care satisface mulțumitor cerințele terapeutice.

Medicația hiperglicemiantă

Cuprinde mai multe produse farmaceutice, dintre care cele mai întrebuințate sunt : diazoxidul, fenitoinul, L-asparaginaza, mitramicina, glucocorticosteroizii, adrenalina, glucagonul și streptozotocinul.

Diazoxidul este un compus chimic care prin administrare orală crește glicemia. Procesul este datorat inhibării secreției de insulină prin acțiune directă asupra pancreasului beta-insular și prin mecanism alfa-adrenergic ; stimulării secreției de glucagon și eliberarea de catecolamine care măresc glicogenoliza hepatică și reduc utilizarea periferică a glucozei. Efectul apare după 12—24 ore și se menține 12—24 ore sau chiar mai mult.

Doza terapeutică uzuală pentru adulți este de 3—10 mg/kg·corp/zi, repartizată în 3 doze egale. Se începe cu cantități mai mici care se cresc progresiv. Tratamentul se continuă timp îndelungat, sub control clinic și biologic.

Intrebuințarea sa nu este lipsită de apariția unor efecte secundare : retenție hidrosalină (diazoxidul trebuie asociat diureticelor tiazidice care, în afara efectului diuretic, sporesc acțiunea hiperglicemiantă), intoleranță digestivă cu greață și vomă (mai ales dacă se începe cu doze mari), hirsutism (după doze mari, în special la copii), hiperuricemie, trombocitopenie, neutropenie, acidocetoză diabetică (mai ales când factorul declanșator este o infecție). Testarea susceptibilității la aceste fenomene se poate face recurgând la doze mici, repartizate în două prize (50 mg×2/zi).

Fenitoinul este un produs farmaceutic întrebuințat îndeosebi pentru efectele sale anticonvulsivante, antinevritice și antiaritmice. În doze mari (300—600 mg/zi) scade secreția insulinică. Acțiunea sa este mai puțin intensă decât a diazoxidului.

Glucocorticoizii atât datorită creșterii gluconeogenezei și glicogenolizei hepatice, cât și scăderii utilizării periferice a glucozei, se pot utiliza pentru împiedicarea tendinței de reducere glicemică. Se prescriu cantități de 15—20 mg/zi de Prednison.

Mitramicina este un produs farmaceutic care pentru proprietățile sale citotoxice este utilizat (limitat) în oncologie. Ea acționează asupra insulinoamelor, reducându-le secreția. Este posibil ca în obținerea acestui rezultat un rol să îl joace și reducerea calcemiei (mitramicina, prin afectarea directă a osteoblaștilor, micșorează mobilizarea calciului din oase, a cărui concentrație plasmatică optimă este necesară procesului de insulinosecreție). Ea se administrează pe cale intravenoasă, în perfuzie

Scanned with OKEN Scanner

lentă de 25 μg/kg, o dată la 2 zile (repetat de câteva ori). Din cauza afectării toxice a ficatului și rinichiului, trombocitopeniei și sângerărilor grave pe care le poate provoca, întrebuințarea sa terapeutică poate fi făcută numai în anumite cazuri.

Asparaginaza este un citotoxic întrebuințat în terapia leucemiilor. Ea poate da rezultate bune în tratamentul insulinoamelor, a căror secreție o diminuă.

Streptozotocinul este un antibiotic produs de *Streptomyces acromogenes*, care pentru proprietățile sale citotoxice este utilizat în oncologie. El acționează cu o oarecare electivitate asupra celulelor tumorale de la nivelul insulelor Langerhans. De aici derivă întrebuințarea sa în cancerul pancreatic insular. Se introduce în perfuzie intravenoasă lentă (pentru a evita durerea locală), o doză de 1,0—1,5 g/m^2, o dată pe săptămână sau 500 mg/m^2 timp de 5 zile pe săptămână. Beneficiul terapeutic se constată după circa 3 săptămâni. În cazul instalării remisiei, bolnavul trebuie urmărit clinic și biologic periodic, întrucât, după 1—1$^1/_2$ ani, hipoglicemiile reapar. Streptozotocinul alterează funcția renală, motiv pentru care este contraindicat la bolnavii renali. De asemenea, el afectează funcția hepatică și produce leucopenie și anemie (20% din cazuri).

Celelalte substanțe antitumorale prezentate în tabelul 7 au o utilitate practică limitată, datorită marii lor toxicități.

HIPOGLICEMIILE INDUSE DE TUMORILE EXTRAPANCREATICE

Tumorile extrapancreatice se pot însoți uneori de manifestări hipoglicemice. Atunci când instalarea lor survine ca simptome de debut, diferențierea de insulinom este foarte dificilă. Acest gen de tumori se dezvoltă predominent în țesutul mezenchimal. Ele reduc glicemia prin mecanisme doar parțial cunoscute și care depind de natura tumorii. Dintre acestea menționăm consumul crescut al glucozei plasmatice (captarea tumorală a glucozei variază între 40—110 g/kg-masă tumorală și pe zi), eliberarea în circulație a unor peptide cu proprietăți de tip insulinic, secreția de substanțe ce alterează glicogenoliza și neoglucogeneza hepatică.

Dat fiind caracterul malign al tumorilor, terapia etiopatogenică întâmpină serioase dificultăți (greutăți în îndepărtarea totală a tumorii, prezența metastazelor la un procent ridicat de pacienți etc.). Înlăturarea lor chirurgicală poate fi urmată de dispariția hipoglicemiilor.

Un efect similar se poate obține după aplicarea eficientă a radioterapiei și chimioterapiei antitumorale. Ele se folosesc de asemenea când abordarea chirurgicală nu este posibilă sau când actul operator nu a reușit rezecția completă a tumorii. Diazoxidul și streptozotocinul au efecte terapeutice modeste, comparativ cu cele probate în insulinoame. Se pare că administrarea de glucocorticoizi (15—30 mg de Prednison/zi) își aduce în multe cazuri aportul la reducerea tendinței de micșorare a glicemiei. Dacă răspunsul favorabil nu se produce în câteva zile, corticoterapia trebuie abandonată.

Scanned with OKEN Scanner

Afectarea aparatului endocrin prin scăderea secreției unor hormoni ca glucocorticoizii, hormonii tiroidieni, glucagonul, catecolaminele și hormonul de creștere poate precipita reducerea critică a glicemiei, uneori până la instalarea comei. Deficitul endocrin poate fi singular, afectând o singură categorie de hormoni (boala Addison, hipotiroidie, nanism hipofizar) sau multiplu (panhipopituitarism).

Boala Addison se caracterizează printr-o deficiență de glucocorticoizi ce dețin un rol bine definit în gluconeogeneza hepatică. Reducerea glicemică implică substituția deficitului endocrin prin administrarea de hidrocortizon 25 mg/zi sau Prednison 10 mg/zi, repartizate în două prize care să mimeze variația diurnă fiziologică a secreției de cortizol (aproape 70% din totalul cantității elaborate este eliberată diurn cu pisc secretor predominent matinal). În cazul instalării insuficienței corticosuprarenale acute, paralel cu instituirea perfuziei de glucoză, se introduc i.v. 300—400 mg de hemisuccinat de hidrocortizon. La aceste doze hemisuccinatul de hidrocortizon pe lângă rolul jucat în reducerea glicemiei, poate suplini activitatea mineralocorticoidă, intervenind astfel mai energic în combaterea hipotensiunii arteriale ce apare în condițiile acutizării bolii.

Hipotiroidia se poate însoți uneori de hipoglicemie. Cu cât severitatea deficitului endocrin este mai mare, cu atât posibilitatea scăderii glicemiei este mai evidentă. Cauza o reprezintă rolul jucat de hormonii tiroidieni în metabolismul glucidic: favorizează absorbția glucidelor la nivel intestinal, mobilizează glucoza din ficat și stimulează gluconeogeneza. De asemenea, ei potențează acțiunea glucocorticoizilor. Redresarea glicemică necesită în condițiile amintite utilizarea de preparate hormonale în scopul obținerii eutiroidiei.

În ordinea eficienței se folosesc: Na-L-tiroxina (T_4), Na-L-triiodotironina (T_3) și extractul de tiroidă. Rezultatele cele mai bune se obțin cu Na-L-tiroxina, care asigură un nivel constant de triiodotironină la nivelul țesuturilor. La pacienții în vârstă de peste 40 de ani, terapia cu T_4 se începe cu doze mici (25 μg/zi, timp de 1 săptămână), care se cresc la 50 μg/zi în săptămâna a doua, iar după patru săptămâni la media de 150 μg/zi. Doza maximă folosită este de 200 μg/zi. Na-L-triiodotironina se administrează în doze de 50—75 μg/zi. Extractul de tiroidă se folosește în doză medie de 75 mg/zi și se poate crește până la 120 mg/zi.

Nanismul hipofizar se poate asocia hipoglicemiilor, întrucât deficitul hormonului de creștere se însoțește de reducerea gluconeogenezei hepatice și a rezistenței opuse pasajului transcelular al glucozei. Remediul etiopatogenic îl constituie administrarea hormonului de creștere. Acesta se administrează i.m. în doze de 2 mg de HGH pur, de 2—3 ori pe săptămână (1 mg HGH=2 u.i.).

HIPOGLICEMIILE REACTIVE

Dat fiind contextul funcțional al instalării hipoglicemiilor reactive, terapia etiopatogenică implică, în afara evitării consumului excesiv de glucide, luarea de măsuri pentru redresarea echilibrului neurovegetativ

Scanned with OKEN Scanner

al bolnavului. De asemenea, se utilizează inhibitori ai secreției de insulină și biguanide (tabelul 8).

Uneori poate fi utilizată cu succes și acupunctura.

TABELUL 8

Medicația hipoglicemiilor reactive — modificată după C. Ionescu-Târgoviște (1990)

Clasa	Medicamentul reprezentativ	Mecanism de acțiune	Doza medie	Efecte secundare majore
Antagoniștii receptorilor beta-adrenergici	Propranolol	Blocarea acțiunii catecolaminelor	10—20 mg	Bradicardie, hipotensiune, deprimarea SNC, bronhospasm
Antagoniști colinergici	Propanthelina	Inhibarea motilității gastrice	15—30 mg	Gură uscată, vedere încețoșată, retenție de urină, tulburări SNC
Biguanide	Meguanul	Reducerea absorbției intestinale a glucozei	1 000 mg	Greață, diaree, epigastralgii
Antidepresive	Amitriptilină	Crește captarea centrală de catecolamine	25—50 mg	Tulburări ale SNC și gastrointestinale
Anxiolitice	Diazepam	Inhibiția sistemului limbic	2—10 mg	Deprimarea SNC
Inhibitori ai secreției de insulină	Diazoxid	Blocarea eliberării de insulină; stimularea glicogenolizei hepatice	50—100 mg	Hiperglicemie, retenție hidrică

Tratamentul medicamentos

Întrebuințarea medicației este utilă atunci când eficiența dietoterapiei se dovedește limitată.

Beta-blocantele neselective de tipul propranololului în doze mici (10—20 mg) exercită efecte de frânare a secreției de insulină și totodată blochează o parte din manifestările asociate descărcărilor de catecolamine care se întâlnesc în hipoglicemie. Răspunsul glucagonic la hipoglicemie nu este afectat.

Antagoniștii colinergici reduc motilitatea gastrointestinală și, implicit, pasajul substanțelor hidrocarbonate spre segmentele de absorbție, ceea ce scade amplitudinea curbei glicemice. La aceasta mai contribuie și diminuarea ușoară a răspunsului vagal ce are drept consecință micșorarea secreției insulinice. Eficiența acestei medicații pe termen lung la bolnavii cu hipoglicemii reactive nu este încă suficient de bine

Scanned with OKEN Scanner

documentată. Dintre reacțiile secundare ale antagoniștilor colinergici menționăm : senzația de uscăciune a gurii, încețoșarea vederii, retenția de urină, tulburări nervoase etc.

Biguanidele sunt utilizate în formele premergătoare instalării diabetului de tip 2 când se asociază manifestări de tip hipoglicemic. Întrebuințarea lor este în parte justificată de scăderea absorbției glucidelor din intestin și, implicit, a reacției insulinice secundare. Există date care afirmă o blocare a simptomelor de tip hipoglicemic apărute în cursul testului de toleranță orală la glucoză, atunci când paralel se administrează biguanide.

Antidepresivele și *anxioliticele*, prin intervenția lor în recăpătarea echilibrului psihoemoțional al pacientului, contribuie pe de o parte la diminuarea amplitudinii reacției vagale (insulinosecretorie), iar, pe de altă parte, la reducerea impactului psihic al hipoglicemiilor.

Diazoxidul este un medicament recunoscut pentru influența sa asupra scăderii secreției insulinice. Întrebuințarea sa în hipoglicemiile reactive are aplicații limitate, fiind concentrată îndeosebi asupra cazurilor cu hipoglicemii postprandiale consecutive chirurgiei gastrice.

Pentru a se evita efectele secundare ale diverselor categorii de medicamente descrise, în Clinica de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice din București se folosesc două preparate hipoglicemiante, a căror denumire a fost codificată AH_1 și AH_4. Varianta AH_1 este cea mai utilă în hipoglicemiile funcționale. Este alcătuită din propranolol, Ederen și extract de beladonă. Varianta AH_4 include propranolol, clorpromazină și extract de beladonă. Ambele dau rezultate promițătoare și sunt bine tolerate.

ACUPUNCTURA

Prin intervenția sa asupra reglării răspunsului secretor β-pancreatic, acupunctura dă uneori rezultate foarte bune în terapia hipoglicemiilor reactive. Eficiența sa depinde de o bună cunoaștere a punctelor de acupunctură corelate cu modelarea funcției pancreatice endocrine (tabelul 9), de tehnica folosită, de durata și ritmicitatea ședințelor de acupunctură.

TABELUL 9

Localizarea principalelor puncte de acupunctură având relație cu funcția endocrină pancreatică
(după C. Ionescu-Târgoviște)

Feishu (V_{13})	— Punctul de asentiment al meridianului Plămân este situat la 1,5 cun* în afara apofizei spinoase dorsale D_3, în spațiul intercostal IV.
Geshu (V_{17})	— Situat la 1,5 cun în afara apofizei spinoase D_7.
Wishu (V_{21})	— Punctul de asentiment al meridianului Stomac situat la 1,5 cun în afara apofizei spinoase D_{12}.

* cun = distanța dintre pliurile de flexie ale degetului median, care este aproximativ egală cu lățimea aceluiași deget.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 9 (continuare)

Psihu (V_{20})	— Punctul de asentiment al meridianului Splină-Pancreas, situat la 1,5 cun în afara apofizei spinoase D_{11}.
Shenshu (V_{23})	— Punctul de asentiment al meridianului Rinichi, situat la 1,5 cun în afara apofizei spinoase L_2.
Sanyinjiao (SP_6)	— Punctul situat la 3 cun deasupra vârfului maleolei interne, pe marginea posterointernă a tibiei.
Taixi (R_3)	— Punctul situat între maleola internă și tendonul lui Achile.
Fuliu (R_7)	— Punct situat la 2 cun deasupra punctului R_3, pe marginea internă a tendonului lui Achile.
Taichong (F_3)	— Punct situat în unghiul superior dintre metatarsienele I—II.
Yuji (P_{10})	— Punct situat la baza policelui, la capătul metacarpianului corespunzător.
Shaoshang (P)	— Punct situat la 2 cun în urma și în afara unghiului extern al unghiei policelui.
Guanyuan (VC_4)	— Punct situat la 4 cun sub ombilic.
Zhongwan (VC_{12})	— Punct situat la 4 cun deasupra ombilicului, la jumătate distanță între apendicele xifoid și ombilic.

PSIHOTERAPIA

Reprezintă una dintre metodele utile prin care se poate interveni în diminuarea manifestărilor hipoglicemice sau a declanșării lor. Este cunoscut că reactivitatea neurovegetativă și psihoafectivă exagerată poate iniția și amplifica manifestările hipoglicemiei. Ele pot apărea la valori glicemice variabile, unele într-adevăr scăzute, iar altele la limita inferioară a normalului. Pentru această din urmă categorie, intervenția psihoterapeutică asociată tratamentului cu tranchilizante ușoare poate contribui la stabilizarea emoțională și la reducerea amplitudinii excursiilor glicemice postprandiale.

În celelalte situații rezultatele sunt mai modeste, depinzând de buna colaborare între pacient, nutriționist și psihoterapeut. Acestuia din urmă îi revine greaua sarcină de a insufla bolnavului încrederea în vindecarea sau cel puțin ameliorarea suferinței, lucru destul de anevoios, dar care în mâinile unui practician experimentat se poate însoți de succese terapeutice remarcabile.

TRATAMENTUL FORMELOR CLINICE

Indiferent de severitatea hipoglicemiilor, terapia acestora trebuie instituită de urgență. Scopul măsurilor luate este de a redresa cât mai prompt glicemia la valorile fiziologice. Cu cât tratamentul este aplicat mai devreme, cu atât revenirea la starea normală este mai rapidă și mai completă. În imensa majoritate a cazurilor, scoaterea unui bolnav din

Scanned with OKEN Scanner

hipoglicemie implică luarea de măsuri nespecifice formei etiologice. După redresarea glicemiei sau simultan cu obținerea acesteia se face tratamentul cauzal al fiecărei forme în parte (vezi tratamentul etiopatogenic).

HIPOGLICEMIILE UȘOARE ȘI MEDII

Tratamentul acestor forme de hipoglicemii trebuie aplicat chiar de către bolnav, eventual cu sprijinul celor din jur. El se practică până la dispariția manifestărilor clinice, luându-se ulterior măsuri de prevenire a reapariției hipoglicemiei. Terapia constă în consumul unor cantități crescute de glucide cu absorbție rapidă, urmată de cel al produselor bogate în hidrați de carbon cu absorbție lentă, cărora li se asociază — de la caz la caz — medicația hiperglicemiantă.

Fără a intra în detalii dietetice, pe care le-am menționat în capitolul destinat regimului alimentar, menționăm că încă de la instalarea primelor simptome de hipoglicemie, bolnavul trebuie să consume glucide din surse ca zahăr, fructe, dulciuri concentrate etc. Acestea reușesc să asigure hidrați de carbon ușor și rapid absorbabili, care să refacă prompt glicemia.

Pentru a preîntâmpina reapariția manifestărilor hipoglicemice, imediat după îndepărtarea lor este necesar consumul de hidrați de carbon cu absorbție lentă conținuți în alimente ca pâinea, orezul și pastele făinoase. Întârzierea consumului glucidic după instalarea manifestărilor neuroglicopenice este extrem de periculoasă, mai ales în formele induse prin medicație antidiabetică, întrucât starea de conștiență se poate deteriora rapid (obnubilare sau chiar comă, făcând imposibilă alimentarea pacientului și implicit accentuând severitatea hipoglicemiei).

În mod paradoxal, folosirea unor produse dulci, bogate în grăsimi (ex. ciocolata cu lapte și alune, înghețată etc.) întârzie redresarea rapidă a glicemiei, întrucât lipidele conținute reduc gradul de evacuare gastrică și deci posibilitatea absorbției prompte a zaharurilor administrate.

De asemenea, administrarea unor glucide în hipoglicemii poate fi uneori dăunătoare. Este cazul bolnavilor cu intoleranță ereditară la fructoză sau galactoză. În primul caz, consumul de zahăr sau fructe declanșează manifestări hipoglicemice care se perpetuează prin repetarea aportului glucidic de acest gen. Pe de altă parte, prin leziunile hepato-renale și digestive care se produc în timp, secundare acumulării intracelulare de fructozo-1-fosfat apare caşexia, iar în final bolnavul sucombă. În cazul consumului produselor ce conțin galactoză, apar de asemenea manifestări de neuroglicopenie, la cei cu deficiență de galactozo-1-fosfat uridiltransferază.

La acești bolnavi se impune îndepărtarea laptelui și a derivatelor din alimentație. Totodată, folosirea de dulciuri concentrate și în cantitate mare este nocivă în cazul hipoglicemiilor reactive postprandiale, a căror declanșare se datorează tocmai dietei bogate în zaharuri simple, rafinate. In această din urmă situație, redresarea glicemică se face prin administrarea de glucide complexe, cu absorbție lentă ce nu inițiază creșteri glicemice rapide urmate de hiperinsulinism secundar.

Scanned with OKEN Scanner

Medicația hiperglicemiantă este folosită în completarea aportului glucidic atunci când manifestările neuroglicopenice sunt importante sau până la administrarea hidraților de carbon, în lipsa imediată a acestora. Se întrebuințează glucagonul, a cărui acțiune se datorește mobilizării glucozei din rezervele hepatice. Substanța se găsește sub formă de soluție injectabilă și se administrează pe cale i.v., i.m. sau s.c. Ea poate fi injectată chiar de către bolnav.

Când manifestările hipoglicemice încep să se desfășoare rapid, este preferabilă folosirea de către pacient a căii i.m., întrucât față de calea s.c. latența este mai mică și, în consecință, eficiența este mai mare. Efectul hiperglicemiant se face simțit după 1—10 minute, perioadă în care, dacă este posibil, bolnavul trebuie să-și asigure și un aport de hidrați cu absorbție rapidă. Folosirea glucagonului este avantajoasă, întrucât poate fi păstrat și administrat de pacient sau de persoanele din jur. El poate fi conținut într-o seringă specială, ușor de manipulat, a cărei întrebuințare reduce considerabil timpul scurs necesar redresării glicemice. Glucagonul nu este eficient în hipoglicemiile induse de alcool. De asemenea, folosit în hipoglicemiile produse prin utilizarea sulfonilureicelor, efectul este opus celui preconizat, datorită stimulării secreției endogene de insulină. Trebuie subliniat că folosirea sa își pierde eficiența după mai mult de 2—3 întrebuințări succesive, datorită epuizării stocurilor de glicogen hepatic. Întrebuințarea lui este, de asemenea, inutilă în cazul coexistenței afecțiunilor hepatice cronice, datorită spolierii glucidice a ficatului.

COMA HIPOGLICEMICA

Terapia comei hipoglicemice implică luarea de măsuri speciale, dată fiind pierderea stării de conștiență a bolnavului și gravitatea evoluției sindromului ca atare. Tratamentul poate fi început încă de la apariția primelor semne de către persoanele din preajma pacientului. Este bine ca bolnavii să nu ascundă celor din jur existența unor afecțiuni ca diabetul zaharat, insulinomul etc., și să le spună ce trebuie să facă în cazul în care își pierd starea de conștiență. De rapiditatea intervenției depinde recăpătarea promptă a funcțiilor de relație și evitarea instalării unor complicații, uneori ireversibile.

În cazul instalării comei, cei din anturaj trebuie să facă două gesturi terapeutice esențiale : administrarea de glucagon și asigurarea, în limitele posibilului, a unui aport glucidic oral. Folosirea glucagonului este lipsită de eficiență în hipoglicemiile induse de alcool iar în cele provocate de antidiabetice orale sulfonilureice poate avea un efect agravant, datorită stimulării secreției endogene de insulină. De asemenea, întrebuințarea sa se dovedește fără efect în cazul glicogenozelor. În restul situațiilor și mai ales în comele hipoglicemice insulinice, utilitatea glucagonului este considerabilă, mai ales dacă se administrează de timpuriu. Folosirea sa prezintă unele avantaje : ușor de transportat, cu riscul de spargere a flaconului mai mic decât al fiolelor de glucoză 33% ; spre deosebire de glucoza hipertonă, care trebuie administrată i.v. de către cadrele medicale, glucagonul se poate introduce pe cale i.m. sau s.c., ceea ce nu necesită un grad deosebit de instruire pentru cei din jur ;

Scanned with OKEN Scanner

calea i.m. sau s.c. poate fi ușor de abordat în condițiile în care bolnavul aflat în coma hipoglicemică este extrem de agitat și greu de imobilizat pentru a i se putea prinde o venă și administra glucoză hipertonă ; creșterea glicemică se obține după maximum 10 minute ; restabilește temporar glicemia la parametri fiziologici sau apropiați acestora, permițând alimentarea pe cale orală.

Glucagonul nu este eficient mai mult de 1,0—1,5 ore ; de aceea, pacientul ieșit din comă trebuie să consume cel puțin 20—40 g hidrați de carbon, pentru a preveni reapariția hipoglicemiei. Simultan cu administrarea glucagonului sau în absența acestuia, se încearcă introducerea cu linguriță în gura bolnavului de zahăr dizolvat în apă. În multe cazuri această administrare este dificilă, datorită contracturii mușchilor masticatori sau agitației pacientului. Dacă intervenția este rapidă și insistentă, rezultatul poate fi spectaculos, bolnavul devenind cooperant în decurs de câteva minute.

Ulterior se asigură aportul oral cu glucide concentrate și rapid absorbabile.

Dacă după administrarea de zaharuri și/sau glucagonului, revenirea stării de conștiență nu se produce în cel mult o jumătate de oră, trebuie solicitată „Salvarea" sau efectuat transportul de urgență al bolnavului la spital. Instituirea unei perfuzii i.v. cu glucoză hipertonă 20% sau administrarea mai multor fiole de glucoză 33% i.v. de către medicul de pe „Salvare" restabilește imediat starea de conștiență dacă aportul glucidic s-a realizat în primele 3—4 ore de la instalarea comei, iar reducerea glicemică nu a fost mai mică de 30 mg%.

La pacienții diabetici, dacă există dubii de diagnostic (comă hipoglicemică sau cetoacidozică), în nici un caz nu se administrează insulină, întrucât poate agrava și face ireversibilă o comă hipoglicemică. Prin contrast, injectarea i.v. de glucoză hipertonă în cantități limitate este benefică în comă hipoglicemică, puțin nocivă în cea hiperglicemică (bolnavul în comă diabetică cetoacidozică poate supraviețui o perioadă considerabil mai mare, comparativ cu cel aflat în comă hipoglicemică, timp în care se poate interveni suficient prin insulinoterapie).

Dacă după aportul i.v. de glucoză hipertonă la domiciliul pacientului se restabilește starea de conștiență, bolnavul are obligația de a se prezenta ulterior la medicul diabetolog pentru analizarea cauzelor care au dus la instalarea comei hipoglicemice și reevaluarea schemei terapeutice. Dacă el însă nu-și revine, trebuie internat de urgență în spital. De foarte multe ori, în special din rândul diabeticilor insulinodependenți, sunt aduși direct la spital pacienți cărora măsurile de prim-ajutor nu li s-au acordat (hipoglicemia i-a surprins pe stradă, la locul de muncă etc.). Perfuzia i.v. cu glucoză reprezintă soluția terapeutică cea mai bună. Pot fi folosite soluțiile hipertone de glucoză 50% sau 33% care, însă, au dezavantajul hipertonicității mari și potențialului iritant endovenos. De aceea, în practica clinică se preferă glucoza 20%, care este bine suportată de pacient. Ritmul de perfuzie nu trebuie să fie prea rapid, existând riscul instalării edemului pulmonar, mai ales la persoanele cu insuficiență cardiacă. În cazul în care pacienții sunt agitați, manifestând tendința de a-și smulge involuntar perfuzia, se introduce i.v. sulfat de magneziu (o fiolă la 250—500 ml soluție de glucoză) sau Diazepam (o fiolă direct pe cateter). Această terapie se aplică și celor cu convulsii generalizate sau localizate.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă starea de conștiență nu revine după 2—3 ore de tratament, în ciuda obținerii unor glicemii normale sau chiar crescute, coma trebuie considerată ca fiind foarte gravă, făcând incertă recuperarea totală ulterioară a tulburărilor cerebrale. Prelungită peste 5 ore, se ridică problema instalării unei come hipoglicemice complicate cu o hemoragie meningeană sau cu un edem cerebral. Puncția lombară poate ghida în acest sens conduita terapeutică.

În prima situație, întrebuințarea medicației hemostatice este discutabilă. Utilizarea vitaminei K nu-și găsește justificarea decât în cazurile asociate cu hipoprotrombinemie (ex. tratamente cronice cu barbiturice, sulfamide). Reducerea valorilor tensionale crescute (asociate de regulă hipoglicemiei) ce ating uneori nivelul unor veritabile puseuri hipertensive, prin scăderea presiunii de perfuzie diminuă hemoragia meningeană, favorizând oprirea acesteia. În acest scop se poate folosi, spre exemplu Raunervil 1,0—2,5 i.m.

Întrucât starea de agitație menține sau agravează emisia sangvină, administrarea de Diazepam (1—2 fiole pe zi) sau Fenobarbital (1—2 fiole/zi) este necesară. În plus, barbituricele oferă un grad de protecție celulelor cerebrale față de hipoxie.

Prezența edemului cerebral implică introducerea hemisuccinatului de hidrocortizon care, prin reducerea gradului de transvazare capilară, scade din intensitatea lichidului acumulat în interstițiu. Se folosesc câte 50—200 mg în 500 ml de soluție glucozată. De asemenea, se pot asocia 100—200 ml manitol soluție 20% care, crescând osmolaritatea plasmatică, atrage apa din țesuturi și diminuează gradul de hidratare cerebrală. Folosit în exces, provoacă creșterea volemiei cu risc de edem pulmonar (mai ales la persoanele cu alterarea funcției de pompă a inimii) și de creștere tensională.

În afară acestor complicații, de-a lungul unei come hipoglicemice prelungite pot apare manifestări legate de instalarea hipopotasemiei (pătrunderea glucozei în celule antrenează influxul potasiului). Cele mai dramatice cazuri sunt corelate ca tulburări de ritm ale inimii, care pot altera grav activitatea de pompă a inimii. Dacă bolnavii sunt deja digitalizați cronic, crește susceptibilitatea instalării aritmiilor, ce devin manifeste chiar pentru dozele terapeutice (hipopotasemia crește sensibilitatea cordului la excitabilitatea indusă de digitală). Din aceste considerente, serul glucozat trebuie alternat cu cel fiziologic — în ultimul adăugându-se, în medie, 1,5—2,0 KCl la 250 ml. Pe de altă parte, serul fiziologic administrat în proporție de 1/3 cu cel glucozat, asigură nevoile de sodiu și clor organismului. Totodată, întrebuințarea sa este necesară pentru a avea posibilitatea determinării corecte a glicemiei. Astfel, după terminarea unui flacon de 250—500 ml de glucoză, se continuă perfuzia timp de 45—60 minute cu ser fiziologic, pentru a se da răgazul necesar atingerii nivelului real al glicemiei (o parte din glucoza introdusă părăsește rapid spațiul vascular, fiind metabolizată).

Dacă în aceste condiții, glicemiile depășesc 3—4 g/l, ele devin periculoase, ocazionând în cazul persistenței lor îndelungate dezvoltarea unei come hiperosmolare sau cetoacidozice. De aceea, flacoanele ulterioare de glucoză trebuie corectate cu doze mici de insulină (0,5 u. insulină rapidă — cristalină sau actrapid — la 2—3 g de glucoză în soluție). Întrucât sensibilitatea țesuturilor la insulină este foarte mare, putân-

Scanned with OKEN Scanner

du-se obține o reducere severă a glucozei sangvine, repetarea periodică a acesteia (la 2—3 ore) permite evitarea accidentelor hipoglicemice.

Date fiind complicațiile neurologice pe care le poate genera coma hipoglicemică în formele sale prelungite, asigurarea parenterală a unui aport vitaminic cu rol esențial în metabolismul celulei nervoase reprezintă una dintre modalitățile terapeutice în susținerea potențialului biologic neuronal. Ele se pot adăuga soluțiilor de glucoză sau ser fiziologic. Se recomandă utilizarea vitaminelor din grupul B (B_1 — 200—300 mg/zi, B_6 — 250—500 mg/zi), cocarboxilază (50—100 mg/zi) și vitamina C (1 000 mg/zi).

Trebuie subliniat că tratamentul comei hipoglicemice, în funcție de severitatea sa, poate dura câteva minute sau zeci de ore. Cu cât perioada parcursă până la recăpătarea totală sau parțială a stării de conștiență este mai mare, cu atât dificultățile întâmpinate în recuperarea bolnavului sunt mai mari.

Există însă și situații în care o hipoglicemie severă depășind 10 ore de evoluție poate fi urmată de o revenire rapidă a facultăților cerebrale, în timp ce acestea pot întârzia în hipoglicemiile cu o durată mult mai scurtă.

Vulnerabilitatea celulelor nervoase la glicemii scăzute depinde de o mulțime de factori — printre care se numără severitatea reducerii glicemice și durata menținerii sale. În unele situații, după aproape 24 ore de comă, există posibilitatea recuperării aproape complete a bolnavului (pacienții rămân cu ușoare sau moderate tulburări neuropsihice). Cu cât intervalul scurs este mai mare cu atât recuperarea devine tot mai dificilă, bolnavii reclamând dificultăți de acomodare socială, anxietate profundă, depresie, agresivitate etc. În stadiile mai avansate, pacienții rămân cu sechele neurologice grave devenind dependenți sociali pentru tot restul vieții.

Multe din comele hipoglicemice ce depășesc 24 de ore ajung în această fază, în care revenirea la starea de conștiență nu mai este posibilă, în ciuda menținerii (uneori zile întregi) a vieții vegetative. În multe cazuri, pacientul moare printr-o prăbușire a funcțiilor cardiorespiratorii — secundare tulburărilor neurologice — sau instalării unui accident vascular cerebral.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Hipoglicemiile se pot însoți de mai multe complicații, între care cele mai importante sunt encefalopatia posthipoglicemică și accidentele vasculare (coronariene, cerebrale etc.).

ENCEFALOPATIA POSTHIPOGLICEMICĂ

Aceasta reflectă totalitatea tulburărilor cerebrale rămase după instalarea unei hipoglicemii.

Manifestările clinice sunt foarte diverse — mergând de la o alterare ușoară a performanțelor intelectuale și de la apariția unor perturbări

Scanned with OKEN Scanner

psihice permanente minore, până la alterarea profundă psihointelectuală care face din pacient un adevărat dependent social incapabil de a se îngriji singur.

Tulburările cerebrale profunde și permanente apar în condițiile unor repetate hipoglicemii severe. Substratul lezional al manifestărilor amintite îl constituie microvacuolizarea citoplasmei neuronale, urmată de dispersarea granularizării substanței Nissl și de densificarea citoplasmatică și nucleară.

Ultimele modificări marchează deja stadii de ireversibilitate. Toate acestea apar ca urmare a scăderii concentrației sangvine a substratului energetic esențial pentru celula nervoasă (glucoza), asociată reducerii consumului de oxigen, edemului cerebral (mai ales când reducerea glicemică se face de la niveluri mari, patologice așa după cum sunt întâlnite în diabetul zaharat) și tulburărilor hidroelectrolitice (hipopotasemie, hipernatremie, hiperfosfatemie etc.).

În condițiile în care tratamentul este instituit în timp util, refacerea neuronilor devine completă.

Pentru leziunile parțial sau greu reversibile, măsurile terapeutice pot îmbunătăți evoluția favorabilă, grăbind — în unele situații — recuperarea cât mai totală a funcțiilor cerebrale. Cel mai adesea, însă, tratamentul encefalopatiei posthipoglicemice este limitat în eficacitate, multe din tulburările constituite rămânând definitive.

Ca medicație, se folosesc atât produse psihotrope și neurotrope, cât și vitaminoterapia.

Medicația psihotropă. Medicația psihotropă este utilizată pentru a corija alterările dispoziției afective și tulburările de somn-veghe. Opțiunea pentru un anumit medicament se face de către neuropsihiatru, ținându-se însă cont de particularitățile terapeutice ale bolii corelate cu instalarea hipoglicemiei (implicit a leziunilor cerebrale) și care nu pot fi surprinse decât de nutriționist.

Pentru reducerea stării de anxietate și a stărilor de agresivitate se folosește o gamă largă de produse farmaceutice, dintre care cele mai întrebuințate sunt: Clorpromazina (50 mg×3/zi pe cale orală sau 100 mg i.m.; efectul sedativ începe la cca 2 ore de la administrarea orală și la 15 minute de la injectarea i.m.), Tioridazina (20—100 mg/zi pe cale orală; dă frecvent somnolență, fenomene atropinice — uscăciunea gurii, tulburări de vedere și hipotensiune ortostatică —, aritmii cardiace etc.), Periciazina — cunoscută sub denumriea comercială de Neuleptil (50—100 mg/zi; are efecte anxiolitice și antiagresive puternice), Clotiapină (40 mg/zi), Oxipertina (20—60 mg/zi — este utilizată, cu bune rezultate, în insomniile care însoțesc gândurile chinuitoare ale bolnavului), carbonat de litiu (dozele se prescriu de neuropsihiatru, până la atingerea concentrației plasmatice, cuprinsă între 0,6—12 mEq/l; în cazul depășirii nivelului de 2 mEq/l, frecvența reacțiilor toxice crește brusc).

Impotriva autismului (profundă interiorizare a ideilor și a sentimentelor ce plasează subiectivitatea eului înaintea realității obiective a lumii înconjurătoare) se pot folosi diferite neuroleptice, dintre care menționăm îndeosebi Pipotiazina (10—20 mg/zi). Antidepresivele sunt frecvent utilizate de bolnavii cu tulburări psihoafective ce însoțesc hipoglicemiile

Scanned with OKEN Scanner

severe repetate. Ele înlătură pesimismul dureros și dau o notă mai optimistă pacienților. Se pot folosi Imipramina (50—150 mg/zi), Trimipramina (deține, de asemenea, proprietăți anxiolitice și sedative), Opipramolul (utilizat mai ales în depresiile anxioase), Amitriptilina (50—150 mg/zi — doza crește progresiv), Dibenzepina (efectul antidepresiv se instalează relativ repede, în 3—6 zile), Mianserina (proprietăți antidepresive și mai rapid instalabile).

Combaterea stărilor de insomnie se face administrând hipnotice ca Ciclobarbitalul (100 mg seara, înainte de culcare), Amobarbitalul (100 mg, la culcare), Fenobarbitalul (pentru calitățile sale sedative poate fi folosit și în stările de agitație psihomotorie sau în stările nevrotice), Diazepamul (15—20 mg seara, la culcare), Glutetimida (250 mg). Utilizarea medicației psihotrope trebuie strict individualizată, în caz contrar, efectele benefice întârziind să apară. Eficiența sa poate fi sporită prin asocierea psihoterapiei.

Medicația neurotropă. Medicația neurotropă urmărește îmbunătățirea metabolismului cerebral și ameliorarea funcționalității conexiunilor intercorticale și corticosubcorticale. Deși eficacitatea terapeutică poate fi considerată modestă, perspectivele de dezvoltare a gamei de produse, cât și a aplicabilității lor în tratamentul encefalopatiei posthipoglicemice sunt promițătoare.

Piracetamul este un derivat ciclizat al acidului gama-aminobutiric (funcționează ca mediator la unele sinapse din SNC) care este utilizat pentru capacitatea de a crește rezistența creierului la diferite agresiuni, și a mări capacitatea de memorizare și învățare. El dovedește un efect protector față de consecințele negative ale hipoxiei cerebrale (întâlnită în coma hipoglicemică, în parte, ca urmare a compresiunii vasculare date de edemul intracranian).

Rezultate bune se obțin atât în normalizarea tulburărilor de comportament și adaptare la mediul familial și școlar, cât și în unele retardări psihomotorii. Mijloacele sale de acțiune, deși parțial cunoscute, par a fi corelate cu creșterea eficienței sistemelor colinergice, serotoninergice și catecolaminergice din creier. Medicamentul facilitează, de asemenea, refacerea stocurilor energetice neuronale.

In situațiile acute pe care le impune uneori o comă hipoglicemică prelungită, se administrează i.v., lent sau în perfuzie 3 g/zi sau i.m., 1 g la 8 ore. După recăpătarea stării de conștiență, se poate continua pe cale orală, cu 800 mg, de 3 ori pe zi. Menționăm că la începutul tratamentului poate da, ocazional, fenomene de agitație care dispar însă pe parcursul terapiei.

Piritinolul este un compus înrudit chimic cu vitamina B_6. El ameliorează coordonarea psihomotorie, crește capacitatea de concentrare, poate corecta tendințele depresive, înlătură parțial starea de instabilitate psihică și de retardare mentală. Se administrează oral 200 mg, de 3 ori pe zi la adult au 50—300 mg/zi la copii (după vârstă), timp de cel puțin 6—8 săptămâni.

In coma hipoglicemică prelungită poate fi introdus în perfuzie i.v., în doze de 200—400 mg/zi.

Meclofenoxatul ameliorează procesele cognitive, înlătură senzația de confuzie și agitație, creează o stare de vioiciune, micșorează senzația de oboseală, poate crește vigilența. O parte din efectele sale se dato-

Scanned with OKEN Scanner

rează creșterii rezistenței la hipoxie și ameliorării metabolismului energetic neuronal. La adulți se administrează în doze de 0,6—1,2 g/zi, iar la copii, câte 200—600 mg/zi (fracționat în două doze, una dimineața și alta la prânz). Nu se prescrie seara întrucât dă insomnii. Durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 4—8 săptămâni.

Naftidrofurilul (Praxilene) aduce ameliorări în deteriorarea cognitivă. Se utilizează în doze de 100 mg, de 3 ori pe zi administrându-se la o săptămână după recăpătarea stării de conștiență.

Cosaldon este o asociere între hexildimetilxantina și acidul nicotinic. Administrarea sa cronică aduce ameliorări mai frecvent la persoanele trecute de 60 de ani, care au rămas cu sechele neuropsihice după come hipoglicemice repetate. Rezultate bune se obțin în deteriorarea cognitivă și în creșterea capacității de adaptare la mediul social și familial. *Cosaldon retard* se administrează inițial dimineața și seara câte un drajeu, după care tratamentul de întreținere se poate face cu un drajeu pe zi. Date fiind microhemoragiile cerebrale care se asociază comei hipoglicemice prelungite și potențialul vasodilatator al Cosaldonului, tratamentul cu acesta nu se începe imediat după recăpătarea stării de conștiență, ci la distanță de 1—2 săptămâni.

Lecitina vegetală este un produs care dă bune rezultate în cazurile de deteriorare cognitivă, în degradarea potențialului neuropsihic, în instalarea prematură a fatigabilității. Nu se administrează la diabetici, la bolnavii cu boală ulceroasă sau gastrită hiperacidă. Pentru adulți se prescrie în doze de 2 linguriță (cu vârf) de pulbere, iar la copii 2—3 linguriță rase pe zi.

Vitaminoterapia. Deși unii autori se îndoiesc de eficiența vitaminelor în recuperarea potențialului funcțional al sistemului nervos, studii experimentale și observații clinice făcute pe loturi mari populaționale au arătat rolul benefic al vitaminoterapiei. Ea poate fi folosită și în cazul encefalopatiei posthipoglicemice. Un loc deosebit îl dețin vitaminele din grupul B.

Vitamina B_1 intervine în refacerea structurilor nervoase, realizarea în cât mai bune condiții a transmisiei nervoase și în restabilirea potențialului de acțiune al neuronilor. Se poate administra pe cale i.m. în doze de 30—100 mg/zi sau pe cale orală 60—100 mg/zi.

Vitamina B_2 înlesnește mecanismul complex al respirației celulare. Ea participă la inițierea etapelor care permit eliberarea celei mai mari cantități de energie rezultate din arderea glucozei. Se administrează în doze de 5—10 mg/zi la adulți și 0,5—5,0 mg. la copii.

Vitamina B_5 sau acidul pantotenic intervine în medierea proceselor cerebrale energogene și în elaborarea produșilor biochimici ce permit transmiterea influxului nervos. Se administrează sub formă de pantotenat de calciu (o fiolă pe zi).

Vitamina B_6 participă la sinteza acizilor nucleici facilitând refacerea structurilor celulare uzate, accelerează metabolismul neural, tonifică activitatea nervoasă și intervine în sinteza unor componente axonale. Doza zilnică este de 250 mg, de 2—4 ori pe zi (cale orală) și de 50—250 mg/zi i.m.

Vitamina B_9 sau acidul folic participă la păstrarea integrității funcționale a sistemului nervos, crescând totodată tonusul acestuia. Împreună cu vitaminele B_{12} și C, ea participă la utilizarea și degradarea prote-

Scanned with OKEN Scanner

inelor, intervenind astfel în modelarea structurii țesutului nervos, în reînnoirea componentelor uzate. Acidul folic se prescrie în doze variind între 0,010—0,030 g pe zi.

Vitamina B_{12} deține un rol important în refacerea componentelor ce intervin în transmiterea influxurilor nervoase, asigurând totodată funcționalitatea optimă a țesutului nervos. De asemenea, ea facilitează desfășurarea normală a metabolismului proteinelor și lipidelor, a căror intervenție plastică este esențială pentru conservarea structurilor neuronale. Se administrează pe cale i.m., câte 1 000 μg la 2—3 zile, timp de o săptămână, după care se continuă cu 100 μg/zi, de 2—3 ori pe săptămână, timp de mai multe săptămâni sau chiar luni.

Subliniem că utilizarea terapeutică, chiar în doze mari, doar a unei singure componente din complexul B are efecte mai modeste, comparativ cu folosirea unei game mai largi din aceste vitamine, care se completează și-și amplifică acțiunile individuale. În acest sens se poate recurge, în limitele toleranței individuale, chiar la adaosul drojdiei de bere, care este foarte bogată în vitamine ale complexului B.

Vitamina C intensifică metabolismul energetic celular, redând vigoarea și forța necesară desfășurării în bune condiții a activității SNC. Ea mărește totodată viteza de conducere nervoasă și de răspuns la stimulii excitanți din mediul ambiant. Deține un rol remarcabil în cicatrizarea leziunilor și în refacerea integrității vasculare afectată de hipoglicemiile severe. Se prescrie în doze de 200—600 mg/zi, pe cale orală sau i.v.

Vitamina E deține un rol esențial în respirația celulară, permițând țesuturilor să funcționeze normal, chiar cu un consum de oxigen mai redus. Aceste proprietăți o fac utilă în encefalopatia posthipoglicemică, unde un rol patogenic îl deține și hipoxia cerebrală. Ea contribuie de asemenea la fortificarea pereților vasculari, în special ai capilarelor, diminuând fragilitatea acestora. Totodată, redă tonicitatea SNC și-i îmbunătățește proprietățile cognitive.

ACCIDENTELE VASCULARE

Hipoglicemiile, în special cele severe, pot avea drept consecință instalarea de accidente vasculare. Ele se instalează la nivelul arterelor coronare, cerebrale, în sectorul renal, retinian și vascular periferic. Consecința o reprezintă infarctul de miocard, aritmiile cardiace, angina pectorală, hemiparezele sau hemiplegiile, pierderea parțială sau totală (temporară sau definitivă) a vederii, creșterea exagerată a valorilor tensiunii arteriale etc.

Cauza acestor accidente este reprezentată de un cumul de factori a căror acțiune conjugată produce de cele mai multe ori obstrucția, iar uneori efracția vasculară. Instalarea fenomenelor ocluzive acute se datorează în parte terenului pe care survin hipoglicemiile (cele mai frecvente se întâlnesc la diabetici, a căror aterogeneză este mult mai precoce, mai pronunțată și mai extinsă, comparativ cu populația nediabetică), iar pe de altă parte, descărcării masive de catecolamine ce însoțesc hipoglicemiile.

Adrenalina și noradrenalina favorizează aglutinarea trombocitară, lezează endoteliul și induc endoteliocontracția, fenomene ce stimulează procesul de trombogeneză. Acesta este și mai accentuat în condițiile în

Scanned with OKEN Scanner

care se produce pe artere cu leziuni aterosclerotice deja constituite (la diabetici apar cu 10 ani mai devreme). Obstrucția vasculară poate fi definitivă, greu sau rapid reversibilă. În primele două situații, dată fiind perioada prelungită de hipoxie și de privare nutritivă la care sunt supuse țesuturile aferente, apare mortificarea acestora. Dacă trombusul format se dezintegrează rapid, se restabilește permeabilitatea vasculară și irigarea țesutului arondat. Așa se explică de ce unele hemipareze instalate în timpul hipoglicemiilor dispar la scurtă vreme după recăpătarea stării de conștiență. În afara inițierii obstrucției vasculare, catecolaminele măresc consumul de oxigen grăbind astfel necroza tisulară.

Fenomenele hemoragice au expresie clinică îndeosebi la nivelul retinei, fiind ușor de sesizat de pacient după revenirea din hipoglicemie prin apariția de fosfene sau pete roșietice în câmpul vizual sau pierderea parțială a vizibilității în unele cadrane vizuale.

Tratamentul accidentelor vasculare posthipoglicemice se face conform specificului specialității în care se încadrează afecțiunea respectivă (neurologie, cardiologie, oftalmologie). Pentru persoanele diabetice menționăm ca fiind necesară menținerea temporară a glicemiei la niveluri cuprinse între 200—250 mg%. Acest lucru se impune din mai multe considerente: diabeticii sunt obișnuiți cu valori glicemice mai ridicate decât cele normale; se reduce riscul instalării unor noi hipoglicemii; se asigură un aport energetic suficient în regiunea afectată; se reduce edemul perilezional.

Scanned with OKEN Scanner

OBEZITATEA

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE ȘI CLINICE

Obezitatea se caracterizează prin creșterea masei de țesut adipos a organismului, având drept consecință crearea unui surplus ponderal de peste 20% din greutatea ideală, cu implicații asupra condiției estetice, psihosociale și biologice a bolnavului. Greutatea ideală a fost stabilită pe baza unor cercetări epidemiologice, prin care s-a urmărit concordanța cu cea mai mare speranță de viață. Rezultatele obținute, raportate la parametrii ce definesc obezitatea sunt redate în tabelul 1.

TABELUL 1

Standardele obezității
(după Mincu și Hâncu)

Înălțimea (m)	bărbați		femei	
	Greutate recomandabilă (kg)	Obezitate (kg)	Greutate recomandabilă (kg)	Obezitate (kg)
0	1	2	3	4
1,45			46	54
1,48			46,5	55
1,50			47	56
1,52			48,5	58
1,54			49,5	59
1,56			50,4	61
1,58	55,8	68	51,3	62
1,60	57,6	69	52,6	64
1,62	58,6	71	54	66
1,64	59,6	73	55,4	67
1,66	60,6	75	56,8	69
1,68	61,7	77	58,1	71
1,70	63,5	78	60	72
1,72	65	80	61,3	74
1,74	66,5	82	62,6	76

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1 (continuare)

0	1	2	3	4
1,76	68	84	64	77
1,78	69,4	86		
1,80	71	87		
1,82	72,6	89		
1,84	74,2	91		
1,86	75,8	94		
1,88	77,6	95		
1,90	79,3	97		
1,92	81	99		

De asemenea, valorile greutății ideale pot fi calculate cu ajutorul formulei folosite de Asigurările metropolitane din New York (1) sau cu ajutorul „indicelui masei corporale" (2).

(1) $Gi = 50 + 0{,}75\ (I - 150) + \frac{V - 20}{4}$ pentru bărbați

$\left[50 + 0{,}75\ (I - 150) + \frac{V - 20}{4}\right] \times 0{,}9$ pentru femei în care : Gi = greutatea ideală (kg) ; I = înălțimea (m) ; V = vârsta (ani).

(2) $IMC = \frac{G\,A}{I^2}$, în care G.A = greutatea actuală ; I = înălțimea (m).

Valorile normale pentru IMC sunt de 27 pentru bărbați și 25 pentru femei.

Menționăm că aprecierea strictă a greutății corporale, fără a se ține seamă de contextul clinic al subiectului poate să dea false rezultate de obezitate. Este cazul celor cu hipertrofie exagerată a masei musculare sau cu retenție hidrosalină. Examenul fizic face însă distincția necesară.

Clasificare. Obezitatea se clasifică în funcție de criterii etiopatogenice, anatomice, clinice și histologice (tabelul 2). Cea mai frecventă formă este cea primară.

Etiopatogenie. Obezitatea apare în condițiile unui bilanț energetic pozitiv. Ea se instalează prin dezechilibrul creat în cadrul mecanismelor adaptative ce intervin în controlul greutății corporale. În constituirea obezității uneori nu este suficient numai un aport caloric crescut, întrucât există numeroase persoane care în aceste condiții își păstrează greutatea normală de-a lungul întregii vieți fără a face eforturi deosebite. Adaptarea la variațiile de aport caloric apare ca o capacitate de modificare a consumurilor energetice față de cele teoretic necesare. Din acest punct de vedere, noțiunea de necesar energetic este fragilă și dificil de definit (C. Dumitrescu, 1991).

Conform concepțiilor moderne, instalarea obezității apare predominent prin alterarea componentelor ce intervin în consumul caloric al organismului. Acestea sunt reprezentate de metabolismul bazal, efectul termic al alimentelor (acțiunea dinamică specifică), termogeneza adaptativă și efectul termic al efortului fizic

Metabolismul bazal scade o dată cu înaintarea în vârstă, ceea ce favorizează — în condițiile păstrării aceluiași aport alimentar — apariția excesului ponderal. Reducerea sa se produce și în hipotiroidism.

Clasificarea obezității
(după Mincu și Hâncu, 1983)

TABELUL 2

Criterii etiopatogenice	
Obezitate primară	
Familială (poligenică)	
	a. cu comportament alimentar abuziv
	b. cu sedentarism
	c. mecanisme asociate (a + b)
Nonfamilială	d. fără cauză aparentă (normofagie și absența sedentarismului)
Obezitate secundară	
Endocrină : sindrom Cushing, insulinom, ovar polichistic	
Hipotalamică : tumorală, inflamatorie, posttraumatice, vasculare, sindrom adipozogenital	
Forme particulare de obezitate	
Obezitatea generalizată ce însoțește unele sindroame genetice	
a. sindromul Laurence-Moon-Bardet-Biedl (LMBB)	
b. sindromul Alström	
c. sindromul Prader-Labhart-Wili (PLW)	
d. sindromul Morgagni-Stewart-Morel (MSM)	
e. boala stocajului de trigliceride	
Obezitate cu depunere particulară de țesut adipos	
a. paralipodistrofii	
b. lipomatoze	
c. obezitatea abdominală	
Criterii anatomice	
Obezitate androidă	
Obezitate ginoidă	
Obezitate mixtă	
Criterii clinice	
Obezitate statică, metabolică, normofagică	
Obezitate dinamică, de reglare, hiperfagică	
Criterii histologice	
Obezitate hipertrofică	
Obezitate hiperplazică	
Obezitate mixtă	

Efectul termic al alimentelor reprezintă cantitatea de energie consumată pentru digestia, absorbția, transportul și metabolismul alimentelor ingerate. Valoarea sa este de 10% din totalul caloriilor consumate. Există date care susțin că unele forme de obezitate se însoțesc de o acțiune dinamică specifică scăzută ceea ce creează premisele stocării calorice sub formă de grăsimi.

Scanned with OKEN Scanner

Termogeneza adaptativă este reprezentată de consumul energetic necesar adaptării la stresurile din mediul ambiant (modificarea temperaturii înconjurătoare, ingestia alimentară, stressul emoțional etc.). Se pare că scăderea sa are o pondere importantă în instalarea obezității.

Efectul termic al efortului fizic este reprezentat de consumul energetic necesar desfășurării activității fizice. În condițiile de activitate fizică normală el reprezintă 30% din cheltuielile energetice ale organismului. Prezența sedentarismului explică posibilitatea apariției obezității.

Deși și-a pierdut ponderea dominantă în etiopatogenia obezității, consumul alimentar abuziv rămâne unul din factorii de risc ai acestei boli de metabolism. Acesta poate avea un caracter motivat, fiind asociat unor cauze decelabile (pubertate, menopauză, sarcină, tulburări endocrine — hipercorticism, supraproducție de hormoni sexuali —, stress, avort, refulări, insatisfacții socioprofesionale, unele medicamente ca Rezerpina, Clorpramazinul, fenotiazinalele) și fără cauze decelabile.

Atât creșterea aportului caloric, cât și scăderea consumului energetic pot exista în condițiile prezenței unor predispoziții genetice spre îngrășare.

Consecințe clinice. Evoluția îndelungată a obezității are consecințe nefaste asupra stării de sănătate. Complicațiile care pot apărea sunt redate în tabelul 3 :

TABELUL 3

Complicațiile obezității

Ateroscleroza sistemică	Hipertensiunea arterială
Diabetul zaharat	Boala poliartrozică
Hiperlipoproteinemiile	Litiaza biliară
Boala varicoasă	Intertrigo
Manifestări dermatologice	Complicații ginecologice și obstetricale
Hiperuricemie	Tulburări psihosociale
Litiaza renală	Maladia canceroasă
Hirsutism	

Din aceste considerente instituirea la timp și în mod consecvent a terapiei adecvate previne instalarea lor.

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIE

Celebra afirmație a lui George A. Bray, conform căreia „Un gram de profilaxie valorează cât un kilogram de tratament" își găsește cea mai evidentă aplicație în cazul obezității. Aceasta se datorește faptului că o dată cu creșterea excesivă în greutate, tratamentul este mult mai dificil de condus și mai lipsit de eficiență. În plus, complicațiile invalidante ale maladiei sunt proporționale cu mărimea și durata surplusului ponderal și pot ulterior evolua independent de aceasta. De aceea, prevenirea apariției obezității reprezintă una dintre premisele de bază ale menținerii stării de sănătate a populației, iar reducerea numărului de persoane suferind de pe urma acumulării masive a grăsimilor corporale este o dovadă a ridicării nivelului de cultură și civilizație.

În funcție de diferențierea cronologică a obiectivelor terapeutice, acțiunile care vizează profilaxia obezității se împart în : profilaxia primară, secundară și terțiară. Eficiența unei etape determină amploarea intervențiilor din etapa următoare. De multe ori este aproape imposibil a se obține o profilaxie total eficientă într-o anumită etapă, așa încât se impune intervenția terapeutică în faza imediat următoare. Reușita și buna desfășurare a programului profilactic necesită conjugarea eforturilor medicale cu cele familiale și socioprofesionale.

PROFILAXIA PRIMARĂ

Are drept scop depistarea, combaterea sau reducerea influenței factorilor de risc ai obezității.

Depistarea lor se poate desfășura în cadrul investigațiilor epidemiologice sau prin consultațiile medicale din unitățile sanitare. Se are în vedere decelarea focarelor familiale de obezitate, a comportamentului alimentar abuziv, sedentarismului și factorilor ce determină obezitatea secundară (vezi tabelul 2). Se urmărește descoperirea și rezolvarea cauzelor care duc la apariția factorilor de risc (ex. stările de încordare psihică familială, profesională etc. pot motiva instalarea comportamentului alimentar abuziv ; comoditatea, meseriile ce solicită organismul prea puțin din punct de vedere fizic, renunțarea la mersul pe jos din „criză de timp" etc. explică tendința la sedentarism). O dată identificați, se încearcă suprimarea sau micșorarea intervenției factorilor de risc ai obezității asupra greutății corporale.

Factorii ereditari încă nu pot fi influențați. Din punctul de vedere al sfatului genetic pare nefondată interzicerea căsătoriei, între doi tineri obezi. Acest deficit poate fi suplinit cu sfaturi legate de terapia enerică a obezității.

Consumul alimentar abuziv trebuie raționalizat. Măsura este necesară mai ales la cei cu tendință de îngrășare, în familiile unde există persoane obeze sau în rândul acelora care au avut episoade de luare în greutate cu ocazia nașterilor, instalării menopauzei, alăptării, intervențiilor chirurgicale (însoțite de imobilizare la pat multă vreme), stress-urilor psihice, abandonării sportului de performanță, fumatului, reducerii bruște a activității fizice în cazuri speciale (fracturi etc.). Sunt însă unele persoane care, indiferent de aportul lor energetic, reușesc să-și mențină greutatea în limite relativ normale. De asemenea, este neavenită recomandarea unor autori de a contraindica la nivel populațional anumite alimente considerate ca responsabile de apariția obezității. Măsura are un caracter limitat, datorită variațiilor individuale de metabolism. Ar fi o greșeală de a interzice o gamă de produse nutritive unor largi pături de subiecți, în speranța prevenirii instalării excesului ponderal, când o parte dintre ei reușesc, prin mecanisme endogene, să-și mențină fără mari dificultăți curba ponderală normală.

Interdicțiile trebuie țintite numai asupra celor cu tendință la îngrășare. De aceea, pentru aprecierea ușurinței de asimilare a aportului caloric se impune determinarea greutății corporale cel puțin o dată pe săptămână. Se pot surprinde astfel creșteri ponderale mici, corectabile fără eforturi deosebite. Instituirea unui regim hipocaloric corect în perioada imediat următoare readuce la normal greutatea corporală. Din păcate, această regulă elementară este ignorată de foarte mulți dintre pacienți, explicând de ce obezul se sesizează de îngrășare doar când aceasta este deja constituită. De aici rezultă dificultatea de a slăbi și frecvența mare a celor care renunță la tratament, ținând seama că terapia se întinde practic ani de zile, iar uneori toată viața, ceea ce implică sacrificii greu de acceptat de pacient pe o durată atât de lungă.

Este foarte important rolul obstetricianului și al pediatrului care contribuie la educația nutrițională a părinților (în special a mamei), prin fixarea normelor alimentare raționale ale gravidei și lăuzei, care nu mai corespund vechilor prejudecăți conform cărora femeia în aceste două circumstanțe trebuie să consume nelimitat orice fel de aliment. Totodată, hrănirea sugarului implică evitarea abuzurilor calorice. Dacă fiecare strigăt sau plâns al acestuia este oprit printr-un surplus de hrană, se realizează supranutriția. Organismul se adaptează acestei condiții reglându-și nervos ingestia de alimente la o scară mai înaltă, astfel încât, când actul alimentar devine voluntar, copilul se va sătura doar printr-o hrană excesivă. Pe de altă parte, insistența părinților obezi, cu optică deformată asupra stării normale de nutriție a copiilor, ca aceștia să se supraalimenteze pentru a se menține sănătoși, trebuie combătută cu vehemență. Chiar dacă se remarcă la cei tineri tendința spre supraalimentație, trebuie selecționate cu grijă produsele permise. Ideea că un copil nu trebuie frustrat de alimentele pe care și le dorește este nefondată și chiar periculoasă pentru starea de sănătate a acestuia. Primii ani de viață sunt cei mai adecvați pentru educația și direcția preferințelor nutritive, iar orientarea spre aportul de fructe, legume și produse cu valoare proteică ridicată este ușor de realizat și cu efecte pe toată durata vieții.

Scanned with OKEN Scanner

Este absolut necesar să se înțeleagă că vârsta copilăriei este decisivă în formarea comportamentului alimentar care, o dată devenit abuziv, este foarte greu de remodelat.

Cele mai eficiente măsuri preventive se adresează momentelor din viața unui individ susceptibile de a conduce la un exces de aport energetic. De exemplu, în timpul graviditații femeia trebuie să știe că aportul alimentar nu trebuie să crească cu mai mult de 200—300 cal/zi, asigurându-se astfel la sfârșitul sarcinii un exces ponderal de 11 kg (acceptat ca normal). Acest supliment energetic poate fi asigurat perfect cu cca 400 ml lapte/zi. În primul trimestru de sarcină se admite luarea în greutate a 1,5 kg ; între săptămânile 14—27 câte 4—5 kg, pentru ca în ultimele 13 săptămâni să se accepte o creștere ponderală de 5 kg.

Este greșită concepția conform căreia în timpul sarcinii trebuie să se asigure o supraalimentație, în ideea de a nu da naștere la copii subponderali. Din păcate, această prejudecată persistă încă la multe gravide, explicând atât numărul mare de obeze care se recrutează din rândul lor, cât și lipsa dezvoltării armonioase a copiilor acestora. După naștere, surplusul de greutate se accentuează la multe mame, prin tendința femeii care alăptează de a exagera în continuare aportul nutritiv.

Perioada de lactație necesită un adaos energetic de 600 cal/zi — nivel care este depășit de foarte multe ori.

În eventualitatea în care o nouă sarcină survine la un scurt interval de timp, fenomenul se repetă și câștigul ponderal poate ajunge la 20—30 kg în decurs de numai 2—3 ani.

Din aceste considerente, rezultă importanța deosebită pe care o reprezintă cunoașterea principiilor de alimentație din timpul graviditații : asigurarea aportului caloric strict adecvat nevoilor fiziologice, menținerea unei proporții adecvate între principiile nutritive, înlocuirea dulciurilor concentrate cu legume și fructe, reducerea grăsimilor animale. Trebuie subliniat că sarcina și lactația nu sunt perioade propice de scădere în greutate, în eventualitatea că femeia este deja obeză. Acest lucru se datorează faptului că meniurile hipocalorice sunt în general deficitare în unele principii nutritive, ceea ce poate avea efecte nefavorabile atât asupra dezvoltării fătului, cât și a menținerii lactației. Esențial este ca în aceste perioade fiziologice să se prevină instalarea sau creșterea surplusului de grăsime corporală prin respectarea normelor de hrănire rațională.

Tulburările endocrine care însoțesc instalarea menopauzei, modificările comportamentului alimentar din perioadele de încordare psihică etc. constituie situații care favorizează de asemenea ingestia exagerată de produse bogate în calorii și, implicit, instalarea obezității. Conștientizarea acestui fapt și luarea măsurilor dietetice adecvate împiedică obținerea câștigului ponderal.

Restricția calorică este necesară chiar și în afara abuzurilor alimentare, într-o serie de situații fiziologice — cum ar fi înaintarea în etate. Pe măsură ce organismul îmbătrânește, necesitățile sale energetice se reduc de la 40 Kcal/m^2/h — cât sunt la adulți, la 37 Kcal/m^2/h — la vârstnici. Dacă se menține aportul caloric din anii precedenți (cum se întâmplă adesea), apare surplusul ponderal. Atenționarea asupra acestui pericol poate reduce din incidența obezității.

Un alt factor a cărui combatere previne instalarea obezității este *sedentarismul*. Există nenumărate împrejurări în viață care se pot solda

cu creşterea cantităţii de ţesut adipos prin acest mecanism. Dintre acestea amintim : introducerea automatizării în producţie, înlocuirea mersului pe jos cu mijloacele de transport motorizate, a urcatului pe scări — cu liftul, reducerea efortului fizic depus în treburile casnice prin folosirea de aparate electrocasnice, încetarea activităţii sportive de performanţă, menţinându-se însă acelaşi apetit, ca şi practicile culinare din perioadele de antrenament, schimbarea regimului de activitate cu consum mare de energie fizică cu activităţi sedentare, reducerea mişcării în aer liber în sezonul rece (îndeosebi pentru vârstnici), imobilizarea în aparat gipsat, datorită unor fracturi, asociate consumurilor alimentare supranormative, în ideea că pe această cale se favorizează consolidarea mai bună a ţesutului osos etc.

Efectuarea zilnică a unui program de exerciţii fizice susţinut permite nu numai combaterea sedentarismului, dar imprimă un tonus mai bun individului, distrăgându-i atenţia şi de la alţi factori de risc ai obezităţii (ex. consumul de alcool). În plus, este cunoscută reacţia consumatorilor de alcool care, renunţând la această practică se refugiază în ingestia exagerată de alimente, ceea ce îi îngraşă. Îndreptarea preocupărilor spre activităţi fizice moderate sau intense nu numai că măreşte consumurile energetice ale organismului, dar şi distrage atenţia celor în cauză asupra aportului suplimentar de produse nutritive.

Datele statistice arată că obezii sunt mai sedentari cu cel puţin 5% mai mult decât normoponderalii, de unde rezultă că imprimarea unui ritm de viaţă fizică activ aduce pierderi energetice importante. Parcurgerea zilnică a cel puţin 2—3 km pe jos în pas vioi, în afara celorlalte activităţi fizice cotidiene reprezintă, în condiţiile păstrării unei alimentaţii raţionale, o modalitate eficientă de prevenire a instalării obezităţii. Ori de câte ori avem posibilitatea să folosim mişcarea, în loc de a ne lăsa purtaţi de facilităţile tehnicii moderne (ex. urcatul pe scări, în loc de folosirea liftului pentru 1—2 etaje), să nu ezităm a o face, întrucât eforturile susţinute limitează creşterea în greutate.

PROFILAXIA SECUNDARĂ

Se urmăreşte depistarea activă a obezităţii şi terapia sa cât mai precoce. Detectarea cazurilor de obezitate se face în cadrul investigaţiilor epidemiologice, controalelor medicale periodice (la angajare, încorporare etc.), examenelor medicale în circumscripţii, policlinici, spitale etc. Se au în vedere îndeosebi familiile persoanelor obeze, grupurile populaţionale în care predomină alimentaţia excesivă, bolnavii cu risc de obezitate secundară.

Se măsoară înălţimea şi greutatea subiectului, iar valorile obţinute se raportează la tabelele-standard sau pot fi introduse în diferite formule de calcul. Deşi depistarea activă a obezităţii nu ar trebui să ridice probleme deosebite, în practică apar o serie de aspecte care îngreuiază acest lucru. Nu de puţine ori populaţia investigată este necooperantă, iar autocontrolul curbei ponderale aproape că lipseşte. Cântărirea greu-

tății corporale este un aspect neglijat, existând puține situații în care subiecții fac acest lucru de câteva ori pe an din proprie inițiativă. Uneori, chiar și în cazul examinărilor medicale periodice se omite evaluarea greutății corporale. Depășirea acestor bariere este dificilă, dar extrem de necesară pentru surprinderea timpurie a instalării excesului ponderal. O dată detectat, acesta trebuie combătut cât mai precoce, date fiind efectele benefice care însoțesc actul terapeutic : ameliorarea condiției estetice, prevenirea apariției complicațiilor obezității sau a asociațiilor morbide, mărirea capacității de efort, îmbunătățirea condiției biologice.

PROFILAXIA TERȚIARĂ

Urmărește atât prevenirea și depistarea precoce a complicațiilor obezității și/sau asociațiilor morbide, cât și instituirea precoce a tratamentului acestora. Dispensarizarea și supravegherea intensivă a obezilor permite împiedicarea instalării sau detecția timpurie a consecințelor nefaste ale excesului ponderal asupra stării de sănătate. Dată fiind diversitatea aspectelor terapeutice specifice fiecărei complicații în parte (ateroscleroza sistemică, diabet zaharat, litiază biliară, boala artrozică, boala neoplazică etc.) și domeniul medical de care aparțin, ele nu fac subiectul analizei în capitolul de față.

TRATAMENTUL OBEZITĂȚII

Terapia obezității urmărește reducerea și menținerea greutății corporale la un nivel cât mai apropiat de cel ideal. Aceasta presupune obținerea unui bilanț energetic negativ, astfel încât aportul caloric să fie inferior consumurilor energetice ale organismului. Diferența este suportată prin utilizarea stocurilor energetice existente îndeosebi la nivelul țesutului gras. Obținerea acestor deziderate nu este însă atât de ușoară, dificultățile întâmpinate ținând de insuficienta cunoaștere a etiopatogeniei bolii, de durata practic nelimitată a măsurilor terapeutice, de factorii de ordin psihologic sau educativ și de lipsa unei legături constante între pacient și nutriționist.

Nu de puține ori suntem confruntați cu păreri conform cărora, dacă obezitatea se constituie prin abuzuri alimentare, atunci restabilirea greutății ideale se obține postind. Pornind de la această premisă, s-au alcătuit regimuri alimentare uneori de-a dreptul fanteziste care urmăreau slăbire rapidă a pacientului, indiferent de consecințele lor asupra organismului. Din păcate, în cele mai multe cazuri, eșecul terapeutic nu a întârziat să apară. După pierderea câtorva kilograme, lipsa unei dirijări eficiente a dus în majoritatea situațiilor la recăpătarea greutății inițiale sau chiar la un câștig ponderal suplimentar. Aceasta este și cauza nemulțumirii obezilor care din proprie inițiativă sau ascultând de unele sfaturi din surse „autorizate" constată că, în mod paradoxal, nu reușesc să scadă în greutate sau dacă obțin unele rezultate efectul este efemer.

Scanned with OKEN Scanner

Chiar și sub îndrumarea medicală apar dificultăți care numai printr-o atentă și susținută rezolvare pot duce la obținerea scopului urmărit.

Deși s-au făcut mari progrese în cercetarea factorilor de risc și a modului în care aceștia intervin în constituirea câștigului ponderal, suntem încă departe de a cunoaște toate defectele metabolice care duc la apariția bolii. Aceasta este și cauza care l-a determinat pe un reputat nutriționist să declare că „obezitatea se cunoaște atât de puțin, pe cât de prost este tratată". Studiile privind circuitul grăsimilor dinspre sau înspre țesutul adipos au arătat că dereglarea unei singure verigi enzimatice este suficientă pentru a reduce fie mobilizarea lipidelor din stocurile existente sau combustia lor, fie favorizarea sintetizării sau a „capitalizării" acestora în depozitele organismului.

Aceste dereglări se însoțesc foarte probabil de o „foame intensă" care chinuie obezul, și-l fac adesea să renunțe la restricțiile alimentare.

Cunoscând în mare mecanismele constituirii excesului ponderal, fără a putea însă pătrunde terapeutic în intimitatea fenomenelor, ne găsim de cele mai multe ori siliți să recurgem la o soluție comună reprezentată de restricțiile alimentare. Deși tratamentul obezității nu și-a epuizat încă toate resursele, regimul dietetic bine condus este capabil să rezolve o mare parte din formele comune ale bolii. În restul situațiilor este nevoie de asocierea și a altor modalități care să conserve efectul obținut sau chiar să-l amplifice.

O altă dificultate întâlnită în combaterea excesului ponderal o reprezintă durata, practic nelimitată, a regimului hipocaloric. Pacienții cooperează mult mai ușor la o terapie susținută pe o perioadă scurtă de timp, decât la una întinsă practic pe toată durata vieții. Toți obezii solicită tratamente miraculoase care să ducă la o reducere ponderală rapidă și, dacă este posibil, fără prea mari eforturi de voință din partea lor. Ei cer mai degrabă medicamente, decât să urmeze o dietă care să-i privеze de plăcerea de a mânca produsele favorite. Perspectiva menținerii pentru o lungă perioadă de timp a restricțiilor nutritive dezarmează bolnavul, lipsindu-l de dorința de a putea continua constant dieta indicată. De aceea, o mare atenție trebuie acordată preferințelor anterioare ale obezului, regimul alimentar căutând să compenseze prin compoziția sa nu numai nevoile nutritive ale organismului, dar și cerințele gustative ale pacientului. Neținând seamă de acest imperativ, dificultatea respectării dietei pe timp nelimitat este greu de realizat în practică.

O altă dificultate întâlnită în reducerea ponderală o reprezintă unii factori de ordin psihologic sau educativ. Pentru persoanele tinere, îndeosebi la femei, obezitatea reprezintă — în accepțiunea acestora — în primul rând o afecțiune care trebuie combătută pentru implicațiile sale estetice. În schimb, la persoanele trecute de 40—50 de ani, în multe situații surplusul în greutate nu mai deranjează din punctul de vedere al aspectului exterior. Plăcerea de a mânca depășește instinctul de conservare al individului, chiar dacă acesta este conștient de efectele nocive care pot apărea în timp din cauza obezității. De multe ori, doar când apar complicațiile excesului ponderal, bolnavul se gândește la necesitatea slăbirii — moment care deseori este tardiv pentru restabilirea funcțiilor biologice alterate. Pentru a nu se ajunge la aceste consecințe, medicul specialist trebuie prin mijloace adecvate să abată preocuparea ob-

Scanned with OKEN Scanner

sedantă pentru mâncare a obezului către aspecte mai adecvate înclinațiilor și pregătirii sale.

O altă dificultate întâmpinată în restabilirea greutății ideale o reprezintă lipsa unei legături permanente între cadrele medicale și pacient. Practica medicală a arătat că cele mai bune rezultate terapeutice se obțin acolo unde se realizează un contact periodic regulat între nutriționist și bolnav. Explicația este dată nu numai de modelarea permanentă a conduitei de tratament, cât și de susținerea morală pe care pacientul o primește prin asistența sanitară. Aceeași încurajare trebuie să vină și din partea familiei, care să ajute la punerea în aplicare a prescripțiilor medicale. Din nefericire, mulți obezi, după unul sau două contacte cu cadre specializate, văzând greutățile pe care le întâmpină în reducerea ponderală, abandonează consulturile medicale, considerându-le inutile sau insuficient de eficace pentru o slăbire rapidă. La aceasta se adaugă și timpul pe care obezii și-l sustrag de la unele activități plăcute, pentru a aștepta la policlinici în vederea consultului. În plus, atitudinea unor cadre medicale care judecând cu asprime obezul și făcându-l singurul vinovat de situația în care a ajuns, chiar dacă există ceva adevăr în această afirmație, poate răni sensibilitatea pacienților, îndepărtându-i de revenirea la controalele periodice.

Ținând seama de miza mare a consecințelor nefaste ale obezității, considerăm că nici un efort nu trebuie precupețit pentru ca pacientul să-și restabilească greutatea ideală.

REGIMUL ALIMENTAR

În prezent este unanim acceptată ideea că reducerea ponderală nu se poate obține, indiferent de cauza obezității decât printr-o dietă hipocalorică. Prescripția acesteia trebuie să satisfacă anumite cerințe : să asigure principiile nutritive necesare menținerii stării de sănătate în condițiile menținerii unei balanțe energetice negative ; să fie variată, să țină seama atât de preferințele culinare ale obezului, de statutul său financiar, religios, cât și de modul său de viață (în caz contrar apare lipsa de aderiune pe termen lung a pacientului, făcând astfel imposibilă reducerea ponderală) ; consumul alimentar hipocaloric trebuie prezentat bolnavului ca fiind necesar pentru o lungă perioadă de timp, și nu doar pentru un timp limitat.

Problema tratamentului dietetic al obezității este rezolvată atunci când, după o anumită perioadă de instruire medicală, pacientul este capabil să-și regleze el însuși regimul, să-l adapteze particularităților sale constituționale, ca și programului său de lucru. Pentru aceasta el trebuie să capete cunoștințele necesare cu privire la valoarea calorică a rației sale alimentare, compoziția ei nutritivă — care să nu-i afecteze echilibrul biologic —, modul de preparare a hranei, repartiția acesteia pe mese și cum să intervină asupra dietei în cazul opririi curbei ponderale. Aceasta nu înseamnă totuși totala independență de nutriționist, ale cărui sfaturi medicale sunt esențiale nu numai la începutul terapiei, dar și de-a lungul acesteia, mai ales în momentele decisive, când trebuie luate măsuri energetice pentru conservarea deficitului ponderal obținut și continuarea scăderii în greutate.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru ca obezii să poată slăbi, alimentația trebuie să furnizeze mai puține calorii decât nevoile energetice zilnice ale organismului. Pentru a obține acest lucru, într-o primă etapă este necesară estimarea cuantumului caloric de care subiectul are nevoie în condiții ideale pentru desfășurarea activității cotidiene. Valoarea sa se află din înmulțirea greutății ideale (apreciată prin formule de calcul sau luată din tabele) cu necesarul caloric pe kilogram-corp și pe zi (variabil, în funcție de efortul prestat). Rezultatul obținut reprezintă aportul caloric teoretic care menține neschimbată greutatea corporală. Dieta obezilor trebuie să fie inferioară acestei valori, astfel încât diferența energetică să fie asigurată prin combustia grăsimilor din țesutul adipos.

Gradul de restricție calorică depinde de o seamă de factori, dintre care cei mai importanți sunt : obiceiurile alimentare, motivația necesității reducerii ponderale, aplicarea dietei în condiții de spitalizare sau în ambulator, voința pacientului și prezența unor boli asociate.

Dacă obezul este marcat dependent de hrană și convingerea sa că trebuie să slăbească nu este prea puternică, restricția calorică nu poate fi de la început prea severă, întrucât riscăm să ne lovim de refuzul pacientului de a urma în mod consecvent prescripțiile dietetice indicate. Reducerea aportului energetic se face treptat, cu câte 200—300 cal/zi, la 2—3 săptămâni, până se ajunge la o valoare calorică totală de 1 000 cal, care poate fi urmată o lungă perioadă de timp, în condiții de ambulator. Dacă însă motivația este puternică, regimul poate fi de la început mult mai restrictiv.

Același lucru se impune când se constată o utilizare economicoasă a energiei, bolnavul stocând cu ușurință sub formă de grăsime caloriile consumate. De aici rezultă necesitatea ca dieta să fie marcat hipocalorică, iar obezului să i se explice că ritmul de slăbire este mai lent. Dacă, dimpotrivă, aportul alimentar depășește în mod evident necesitățile energetice ale organismului, dar câștigul ponderal este doar moderat, există premisa să se poată obține cu un deficit caloric mai puțin marcat o reducere substanțială în greutate.

În condiții de spitalizare se aplică diete hipocalorice „de atac", dată fiind valoarea energetic redusă pe care acestea o aduc (240, 400 sau 600 cal/zi). Pacienții nu practică în acest timp programe de exerciții fizice sau cel mult, dacă acestea sunt efectuate, se realizează sub strictă supraveghere medicală.

În ambulator, date fiind cheltuielile energetice suplimentare care intervin în desfășurarea activităților cotidiene (profesionale și casnice), asigurarea de la început a 800—1 000 cal/zi este suficientă pentru continuarea în bune condiții a preocupărilor zilnice permițând totodată reducerea în greutate a organismului. Explicația este dată de faptul că, în condiții de repaus absolut, menținerea funcțiilor vitale necesită un aport energetic de 1 cal/kg-corp/oră, ceea ce pentru un adult de 70 kg ar reprezenta aproximativ 1 600 cal. Pe lângă aceste necesități apar și cele impuse de eforturile depuse în cursul zilei, care se ridică pentru persoanele sedentare la 800—900 cal, iar pentru cele care desfășoară activități grele la 1 800—4 500 cal. Or, prin scăderea valorii calorice a aportului alimentar, la 1 000—1 200 cal/zi, la obezi se realizează un

Scanned with OKEN Scanner

deficit energetic evident, a cărui acoperire se face prin metabolizarea grăsimilor din rezervele organismului.

În stabilirea gradului de restricție calorică trebuie să se țină seama și de vârsta obezului. Regimurile „de atac" sunt mai lipsite de risc la tineri, față de cei în etate, la care se pot instala accidente tromboembolice sau chiar moarte subită. Copiii trebuie supuși unui regim alimentar mai puțin sever, pentru a nu influența nefavorabil creșterea și dezvoltarea acestora.

Prezența hepatitei cronice, a nefropatiilor cronice, a bolilor psihice, a cardiopatiei avansate, a tendinței la hipercoagulabilitate a sângelui contraindică regimuri hipocalorice prea restrictive.

Dacă nu sunt afecțiuni care să împiedice respectarea dietelor net restrictive și dacă pacientul este ferm hotărât să slăbească, atunci programul de reducere în greutate se începe în spital, cu o dietă de 240 cal/zi (=300 g brânză de vaci), pe care se ține bolnavul timp de 3 săptămâni. Ulterior se dau 400 cal/zi (=250 ml lapte, 90 g brânză de vaci, 100 g carne, 100 g fructe, 300 g legume) alte trei săptămâni. Apoi se trece pe 500 cal/zi (300 g brânză slabă, 300 ml de lapte sau iaurt și 300 g de vegetale) alte trei săptămâni, după care se continuă cu diete de 600 cal/zi (=250 ml lapte, 150 g brânză de vaci, 150 g carne, 200 g fructe, 400 g legume) încă 3 săptămâni. În toată această perioadă se pot pierde în greutate cca 10—15 kg sau chiar mai mult, în funcție de reactivitatea individuală și de tipul de obezitate existent (cel hiperplazic cedează mai greu).

Ulterior terapia dietetică se continuă în ambulator timp de 3—4 săptămâni, cu 800 cal/zi (=500 ml lapte, 180 g brânză de vaci, 150 g carne, 250 g fructe, 600 g legume). După alte 5—10 săptămâni dieta se crește la 1 000 cal, iar apoi la 1 200 cal/zi, pentru o perioadă de încă 5—10 săptămâni.

În general, studiile de specialitate susțin ca în tratamentul cronic regimul să nu depășească 1 400—1 500 cal/zi.

Subliniem ca fiind foarte importantă trecerea treptată de la un aport caloric inferior la altul mai substanțial, întrucât în caz contrar există riscul creșterii în greutate. Explicația este dată de reducerea arderilor metabolice bazale, astfel încât un regim de 1 000 cal/zi, dacă este introdus brusc după unul de 240 cal/zi (menținut 3 săptămâni) este ușor asimilabil, determinând repede pierderea deficitului ponderal obținut. Aceasta este cauza pentru care persoanele obeze supuse restricțiilor calorice severe, atunci când abandonează regimul alimentar se îngrașă extrem de repede. Pe de altă parte, tot reducerea adaptativă a metabolismului bazal explică de ce chiar în timpul curei de slăbire corect respectate, uneori nu se mai scade în greutate, fiind necesară revenirea pe diete hipocalorice mai restrictive decât cele existente în momentul constatării stopării reducerii ponderale. De aceea, trecerea de la un aport caloric la altul se face în timp, cu prudență și sub controlul permanent al greutății corporale.

După un ciclu de creștere progresivă a aportului caloric de la 240—600 cal/zi, la 1 200—1 400 cal/zi, efectul terapeutic este încununat de succes dacă deficitul ponderal obținut nu diminuează. În acest caz, ciclul dietelor hipocalorice se reia de mai multe ori, până când se obține o scă-

Scanned with OKEN Scanner

dere importantă în greutate. Pe de altă parte, trebuie să fim conștienți că menținerea prea îndelungată pe un număr restrâns de calorii alimentare se însoțește de perturbări ale echilibrului biologic al organismului, ce pot avea un răsunet negativ asupra stării de sănătate. De aceea, controlul medical periodic clinic și de laborator reprezintă elemente-cheie prin care se pot evalua consecințele scăderii în greutate și, eventual, luarea măsurilor terapeutice adecvate.

Regimurile moderat restrictive (1 000—1 500 cal/zi) durează în medie 1—2 ani pentru vârstele de 15—25 ani, 2—3 ani pentru cei cu vârsta cuprinsă între 26—45 ani și toată viața după această etate.

O mențiune aparte trebuie făcută asupra *postului total* (cu zero calorii) care a fost folosit în trecut de unii autori, în speranța unei reduceri rapide a excesului ponderal. Durata sa varia între 4—17 zile, iar uneori s-a ajuns la 62—249 zile (Runcie și Thomson, 1970), cu pierdere ponderală de 40% din greutatea inițială.

În timpul postului absolut alimentația se întrerupe brusc și se administrează numai apă minerală, cafea sau ceai fără zahăr. Lichidele sunt permise la discreție, fiind necesar consumul a cel puțin 2 l apă zilnic. Diureza minimă trebuie să fie de 1 500 ml. Dacă în ciuda ingestiei de lichide apare oliguria, postul se întrerupe.

În prezent, utilizarea sa pentru slăbirea obezilor nu mai este folosită decât în unele situații pentru maximum 24—48 de ore la începutul terapiei, după care ratia calorică se crește treptat. Postul total s-a bucurat de o largă audiență în practica medicală, mai ales pentru efectele sale din primele zile, când pacientul slăbea în jur de 5 kg. Studiile referitoare la acest aspect au demonstrat că reducerea ponderală se datora mai degrabă golirii conținutului intestinal și pierderilor de apă și săruri minerale, decât micșorării grăsimii corporale. Regimul este destul de bine suportat din punctul de vedere al senzației de foame, care dispare după 2—3 zile de la instituirea sa. În schimb, apar alte inconveniente, care uneori pot îmbrăca un caracter dramatic privind starea de sănătate a pacientului.

Dintre acestea menționăm în primul rând accidentele vasculare sistemice. Natura lor este de natură trombotică sau hemoragică. În prima situație explicația ar fi datorată mobilizării grăsimilor din stocurile existente, în scopul asigurării nevoilor energetice ale organismului supus unui aport energetic insuficient. Hiperlipemia favorizează hiperagregarea plachetară și, implicit, posibilitatea instalării tromboemboliilor cardiace, cerebrale, mezenterice, renale etc. Deși mult mai rare, accidentele hemoragice se instalează prin activarea exagerată a fibrinolizei, a cărei cauzalitate nu este încă bine precizată.

De asemenea, în cursul postului absolut prelungit crește incidența morții subite, secundară tulburărilor de ritm ventricular. La aceasta concură reducerea capitalului potasic și alterarea miofibrilelor cardiace prin catabolismul proteic.

In afara complicațiilor menționate, se constată apariția de tulburări psihice manifestate prin senzație de euforie sau, mai frecvent, prin agresiune sau depresie. Modificările neuropsihice pot fi uneori atât de marcate încât impun sistarea de urgență a restricției calorice.

În timpul postului prelungit se constată totodată negativarea balanței azotate. Studii clinice și experimentale au adus în acest sens argumente certe, prin care se demonstrează că postul absolut este în mare parte un

Scanned with OKEN Scanner

„post proteic" impunând revizuirea indicației și duratei acestei metode terapeutice. Pierderea proteică zilnică este apreciată la 25—30 g. Se estimează că reducerea în greutate se face prin pierderea de proteine în proporție de 35%, iar de grăsimi numai de 20%. Din acest punct de vedere regimul cu zero calorii este nociv, întrucât duce la pierderea componentelor cu cel mai înalt grad structural din organism (proteinele). Așa se explică reducerea capacității de luptă antiinfecțioasă (scad numărul de leucocite, capacitatea de sinteză a anticorpilor) și astenia marcată a obezilor (topirea unei părți din masa musculară, scăderea numărului de hematii, micșorarea sintezei hormonilor tiroidieni etc.). Totodată, prin catabolismul crescut al proteinelor tisulare se mărește producția de acid uric care, în condițiile prielnice favorizate de inaniție (înlesnește instalarea unui grad de acidoză metabolică), facilitează instalarea hiperuricemiei și a atacului de gută (acizii organici împiedică eliminarea competitivă a acidului uric la nivelul tubilor renali).

În postul absolut se alterează și metabolismul hidroelectrolitic. Se constată pierderea de sodiu, fosfor, fier, potasiu, calciu și magneziu. Carența ultimelor trei minerale este răspunzătoare de apariția crampelor musculare și a tulburărilor de ritm cardiac.

În afara celor menționate, regimul cu zero calorii poate duce la reducerea valorilor tensionale, mai ales când pacientul se ridică în picioare, la demineralizarea oaselor, modificarea consistenței unghiilor și părului, dureri abdominale cu caracter colicativ, tulburări ale ciclului menstrual, spermatogenezei și potenței. Se constată de asemenea apariția manifestărilor de hipovitaminoză, în special ale celor din grupurile B și C, din care organismul nu-și poate face rezerve.

Am menționat numai câteva din multiplele dezavantaje ale postului absolut, întrucât în practica medicală se întâlnesc obezi care din proprie inițiativă își impun o abținere totală de la mâncare o perioadă variabilă de timp. Pe lângă efectele negative descrise, aceste persoane trec ulterior la o nutriție net îmbunătățită caloric care, în condițiile scăderii adaptative a metabolismului bazal (cu 20% sau chiar mai mult), duce la anularea deficitului ponderal sau chiar îngrașă și mai mult pacientul.

În condițiile recomandării regimului cu zero calorii o perioadă de mai multe zile este necesară supravegherea clinică și de laborator a pacientului. Cetonuria se determină zilnic, iar acidul uric și creatinina, săptămânal. Dacă postul continuă peste 7 zile, se determină activitatea fibrinolitică a plasmei (C. Dumitrescu, 1968). Datorită complicațiilor care pot surveni, se recomandă multă precauție în recomandarea postului absolut. În plus, cantitatea de lipide oxidată nu diferă substanțial de aceea care are loc în timpul administrării unei diete de 800 cal.

Postul absolut este contraindicat în caz de asociere a infarctului de miocard, accidentelor vasculare cerebrale, insuficienței renale cronice, hepatopatiilor, anemiilor, tulburărilor psihice, hiperuricemiei.

CONȚINUTUL DIETEI ÎN PRINCIPII NUTRITIVE

De o deosebită importanță pentru tratamentul obezității este aspectul calitativ al rației. Pentru dieta obezului nu este același lucru, dacă aceeași cantitate de calorii provine din glucide, proteine sau lipide. Unele cercetări au demonstrat că un regim hipocaloric de 1 000 cal administrat

obezilor dă rezultate diferite, în funcție de compoziția acestuia. Astfel, dacă din 1 000 cal, 900 sunt date sub formă de glucide, se obține o creștere ponderală de 50—100 g/zi ; dacă cele 1 000 cal provin din lipide, ele duc la pierderea a 300—400 g/zi, iar dacă provin din proteine, la 100—200 g/zi.

Pe de altă parte, cercetări experimentale cu glucide și lipide marcate cu C 14 au arătat prezența în țesutul adipos în cantitate mai mare a carbonului marcat provenit din glucide, decât a celui din lipide, acest fapt demonstrând că glucidele sunt în mai mare măsură lipoformatoare, comparativ cu lipidele.

Aceste constatări privind aspectul calitativ al dietei în obezitate stau la baza alcătuirii variatelor regimuri hipocalorice.

Rația glucidică

Dezechilibrul alimentar — în sensul unui consum exagerat de glucide sub formă de zahăr, dulciuri, făinoase, pâine etc. — este considerat factorul principal în constituirea obezității comune generalizate. Într-adevăr, anchetele alimentare efectuate la obezii aflați în evidența Centrului de Nutriție și Boli Metabolice din București atestă, în marea majoritate a cazurilor, excesul de glucide sub formă de pâine și dulciuri. Datele statistice de pretutindeni indică o creștere progresivă a consumului de zahăr și de făină albă, în detrimentul celui de amidon. De asemenea, consumul de fructoză pe cap de locuitor s-a dublat.

Rolul nefast al glucidelor în alimentația obezului, chiar când rația calorică globală este scăzută, a fost demonstrat clinic și experimental. Alimentația glucidică — mai ales când este vorba de dulciuri sau zaharuri concentrate — duce la declanșarea apetitului, prin modificările neurohormonale pe care le generează. Într-adevăr, obezul are o foame exagerată, cât timp mănâncă dulciuri ; o dată suprimate acestea, foamea dispare sau se atenuează de cele mai multe ori. Apetitul exagerat produs de ingestia de zahăr este pus pe seama creșterii secreției de insulină, urmată de manifestări hipoglicemice precoce sau tardive (după 3—4 ore) cu crize de bulimie.

O altă modalitate de intervenție a glucidelor în sporirea excesului ponderal o constituie legătura acestora cu metabolismul hidroelectrolitic. Este dovedit faptul că glucidele cresc retenția de apă, în timp ce regimurile hipocalorice sau cele bogate în lipide au efect contrar. O serie de cercetări au arătat că metabolismul sodiului este strâns legat de acela al glucidelor. Intervenția glucidelor asupra balanței sodice pare a fi în funcție de efectul glucozei asupra rinichiului, glucoza având un rol important ca sursă de energie pentru reabsorbția renală a sodiului. Când glucoza este administrată în exces, reabsorbția sodiului prin tubi poate fi normală sau crescută.

In privința consumului excesiv de dulciuri, s-a dovedit că nu este vorba de o nevoie alimentară reală (cum este cazul proteinelor), ci mai mult o preferință a gustului agreabil al acestora. Un experiment al lui Yudkin este edificator în această privință. Dacă se înlătură suprarenalele la șobolani, aceștia vor supraviețui un timp oarecare, dacă li se dă să bea apă cu sare, iar dacă după operație li se dă posibilitatea să aleagă între apa îndulcită și cea sărată, ei o vor alege pe aceasta din urmă și vor trăi. Dacă înainte de operație li s-a dat posibilitatea să

aleagă, ei aleg apa îndulcită, care este mai gustoasă ; apoi, dacă sunt suprarenalectomizați, folosesc apă îndulcită și mor. De aici se trage concluzia că instinctul de conservare poate fi depășit de plăcerile alimentare.

Toate aceste date sunt în măsură să ne convingă că în tratamentul obezității nici un regim nu poate fi eficient, dacă nu se înlătură cu desăvârșire zahărul și dulciurile concentrate și dacă nu se limitează cu strictețe făinoasele și pâinea.

În dieta pe care o propunem obezilor, rația glucidică reprezintă aproximativ 120—140 g glucide, care provin din salate, fructe, pâine (în cantitate redusă). Rația minimă zilnică de glucide este în jur de 100 g.

Rația protidică

În metabolismul individual, în general, și al obezului în special, proteinele ocupă un loc deosebit de important. Dat fiind rolul structural al proteinelor în organism, situația acestui principiu alimentar trebuie avută în vedere cu precădere în cursul tratamentului dietetic al obezității. În afara celor menționate, proteinele cresc la 30% pierderile calorice survenite în timpul digestiei, absorbției, transportului și metabolizării alimentelor digerate, reducând din valoarea energetică ce rezultă în final pentru economia organismului. În plus, proteinele au un efect de saţietate foarte important. De asemenea, ele combat starea de astenie, cresc rezistența la toxice, infecții sau agresiuni diverse, mențin tonusul normal al organismului, buna dispoziție și forța de muncă.

Având în vedere rolul deosebit al proteinelor, nu se poate concepe absența lor, mai ales într-un regim de durată, practic nelimitat în timp, cum este acela al obezității. Acesta este, de altfel, unul dintre motivele pentru care ne înscriem împotriva postului absolut în tratamentul acestei afecțiuni. Pe bună dreptate s-a spus că postul absolut este, în mare parte, un „post proteic". Într-adevăr, pierderile azotate rămân normale în obezitate și obezul prezintă o pierdere protoplasmatică importantă atunci când ingestia proteică scade sub 50 g/zi. Balanța azotată se negativează la obezi în postul absolut, pierderea proteică zilnică fiind apreciată la 25—30 g — cantitate importantă, chiar dacă ea pare să scadă în curele de post succesive. De asemenea, în postul absolut, 20% din scăderea în greutate se datorește pierderii de grăsime, 35% pierderii de proteine intracelulare și restul, pierderii de apă intra- și extracelulară. Se apreciază că între pierderea de protoplasmă și grăsimi în cursul postului absolut ar exista un raport de 7 : 4. Adăugarea de 40 g proteine/zi (albuș de ou) modifică în sens favorabil acest raport la 1 : 4, fără a influența ritmul scăderii ponderale.

Deficitul proteic în post trebuie avut în vedere, cu atât mai mult cu cât în obezitate s-a pus în evidență o semnificativă tendință la scădere a concentrației proteinelor plasmatice.

Datele din literatură duc la concluzia că modificările cantitative și calitative ale proteinelor serice la obezi trebuie avute în vedere în mod deosebit, atunci când indicăm tratamentul dietetic. Acesta trebuie să includă întotdeauna proteine suficiente, ținând cont de faptul că obezul are deficiențe din acest punct de vedere. Pentru aceste considerente, rația proteică în dieta obezilor trebuie să fie superioară ratiei azotate minime

Scanned with OKEN Scanner

fiziologice de 1 g/kg-corp, și anume, în cantitate de până la 1,5 g/kg-corp greutate ideală (teoretică). În condiții de spitalizare, sub strictă supraveghere medicală, ratia proteică poate fi mai scăzută, pentru perioade scurte de timp. Astfel, obezul este capabil să rămână la un regim de 600 cal, care includ 50 g proteine zilnic, timp de 3 luni, în acest timp folosind în scopuri energetice predominant grăsimile corporale. Evident că în condițiile unei rații proteice la limită sau mai reduse, în alimentație trebuie să predomine proteinele de origine animală cu valoare biologică crescută. În aceste tipuri de regimuri se înscrie și cel aplicat de A p f e l b a u m și colab., compus din 55 g proteine sub formă de cazeină, corespunzând la 8,8 g azot și 220 cal. Regimul a fost aplicat timp de 3 săptămâni, pacienții realizând în această perioadă o scădere ponderală medie de 8 kg, fără modificarea constantelor biologice și menținând balanța azotată.

În regimurile hipocalorice de durată, pentru a evita folosirea proteinelor în scopuri energetice, este nevoie de o rație minimă de glucide (cel puțin 2 g glucide pentru 1 g proteine).

Rația lipidică

Pare surprinzător faptul că un consum crescut numai de lipide nu provoacă o creștere a acumulării de țesut adipos în organism, așa cum se întâmplă după administrarea unei rații similare de glucide. Am menționat unele cercetări experimentale care au arătat că grăsimile de depozit ale obezului provin mai puțin din lipidele alimentare decât din glucide, acestea din urmă ocupând primul loc în alimentația omului, în general, și în preferințele obezului, în special. Pentru acest motiv, în cadrul regimurilor „monotone", în obezitate s-a preconizat dieta hiperlipidică. S-a ajuns chiar la exagerări în prescrierea unor regimuri „pe puncte" — în care sunt indicate cantități mari de grăsimi sau alimente grase, cărora li s-au conferit „puncte puține".

Dietele hiperlipidice sunt greu tolerate și pot fi chiar nocive pentru vârstnici, aterosclerotici, renali, colecistopați etc. Se mai poate adăuga faptul, deloc neglijabil, că lipidele aduc un aport caloric mare (9 cal/g), ceea ce, la un moment dat, poate influența negativ rația calorică globală și poate compromite cura de slăbire.

Cu corectivele de mai sus, reținem că lipidele trebuie incluse în dieta obezului, că o rație lipidică mai crescută nu înseamnă implicit o creștere în greutate, mai ales în condițiile unei activități fizice importante. În dieta obezului vom permite o rație lipidică de 0,7—0,8 g/kg greutate ideală — în medie 40—50 g lipide —, cantitate care include și grăsimile „invizibile", adică acelea care intră în compoziția diferitelor alimente. Această rație trebuie să includă, în măsură egală, lipide animale și vegetale, pentru a fi asigurate vitaminele liposolubile și acizii grași esențiali. Cu această rație de lipide avem posibilitatea să diversificăm regimul alimentar al obezului, să sporim sapiditatea unor alimente (în special a salatelor) și, uneori, să obținem chiar senzația de sațietate mai precoce. Pe de altă parte, prin încetinirea evacuării gastrice, lipidele dau bolnavului senzația de sațietate, limitându-i astfel dorința de a ingera cantități suplimentare de alimente.

Scanned with OKEN Scanner

Vitaminele

Dieta obezului trebuie să acopere pierderile vitaminice. În general, regimul hipocaloric cu proteine suficiente și bogat în legume verzi și fructe acoperă cu prisosință nevoile de vitamine hidrosolubile ale obezului. Cantitatea redusă de lipide admisă în rație, inclusiv o mică cantitate de unt proaspăt, asigură acoperirea nevoilor de vitamine liposolubile.

În perioadele când se aplică un regim foarte restrictiv sau în postul absolut se pune problema suplimentării rației de vitamine, pentru a se evita fenomenele de carență, și aceasta cu atât mai mult cu cât mobilizarea grăsimilor din depozite solicită sisteme enzimatice ce au cofactori vitaminele din grupul B, în special vitaminele PP, B_1 și B_2. Asupra acestui fapt insistă mai mulți autori, când recomandă la regimul de 220 cal cu 55 g proteine, adaosul de vitamine din grupul B, și anume : 30 mg riboflavină, 30 mg tiamină, 100 mg niacină, 50 mg acid pantotenic și 20 mg piridoxină.

Mineralele și apa

Substanțele minerale necesare organismului sunt furnizate, în cantitate suficientă, de către regimul hipocaloric cu proteine suficiente.

Reducerea consumului de sare este recomandat atât pentru scăderea apetitului, cât și pentru diminuarea riscului de retenție hidrică. Evident că în momentul apariției unor complicații cardiovasculare (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă), restrângerea consumului de sare este și mai categorică. O dată cu lărgirea regimului sub raport caloric se recomandă să asigurăm cel puțin 15—30 mEq sodiu.

În situația aplicării dietei cu 220 cal, provenite din 55 g proteine, alături de suplimentul vitaminic, se recomandă administrarea a 20—40 mEq clorură de potasiu zilnic. Potasiul se indică și în situația în care administrăm diuretice tiazidice. Apa și lichidele, în general, nu trebuie reduse, mai ales când consumul de sare este minim. Consumul de apă ca atare este bine să se facă în afara meselor, întrucât un prânz uscat dă mai repede senzație de sațietate.

Alcoolul

Consumul de băuturi alcoolice este contraindicat, din cauza aportului caloric (7 cal/g) și faptul că alcoolul stimulează apetitul mai ales la început, în faza de constituire a obezității. În plus, reduce mobilizarea grăsimilor din depozite, favorizând stocarea acestora. De asemenea, prin alterarea funcțiilor ficatului se perturbă sinteza proteică, ceea ce accentuează tulburările intervenite în metabolismul azotat.

Fibrele alimentare

În ultimul timp se acordă o importanță aparte fibrelor alimentare în dieta obezului. Influența lor benefică asupra reducerii ponderale se datorează mai multor mecanisme ; la același volum, dietele bogate în fibre vegetale sunt mai reduse caloric decât cele sărace în fibre alimentare (utilizarea zilnică a 10 g de metil-celuloză sau a 10 g de gumă guar reduce aportul caloric cu 10%) ; îmbogățirea conținutului dietei în fibre alimentare crește timpul de masticație, împiedicând îngurgitarea rapidă a pro-

duselor nutritive și, implicit, a unor cantități suplimentare de alimente până la atingerea senzației de sațietate ; asigurarea unei respectări mai corecte a prescripțiilor dietetice, întrucât prin crearea rapidă a sațietății (fibrele alimentare produc în timp foarte scurt distensia gastrică), bolnavii acceptă cu mai multă ușurință regimurile energetice restrictive (Bolton și colab., 1981) ; scad absorbția intestinală a principiilor nutritive calorigene cu 2—4%, reducând și pe această cale aportul caloric al obezului. Dat fiind rolul fibrelor alimentare în scăderea greutății corporale, în mai multe țări s-au realizat produse nutritive îmbogățite în fibre alimentare. Dintre acestea menționăm : pâinea cu conținut de celuloză de 3 ori mai ridicat decât pâinea integrală, produsele lactate cu adaos de pectină, creme de legume și fructe cu adaos de 6—8% pectină, pastă de morcovi îmbogățită cu 8% pectină etc.

INDICAȚII ȘI CONTRAINDICAȚII ALIMENTARE ÎN DIETA OBEZILOR

Cura de slăbire implică evitarea sau anularea totală a ingestiei anumitor alimente și înlocuirea lor cu produse care să permită reducerea în greutate a obezului, fără a-i altera echilibrul funcțiilor sale biologice. Încălcarea, chiar ocazională, a prescripțiilor dietetice îngreunează procesul de slăbire și redeșteaptă plăcerea gustativă oferită obezului de alimentele care înainte constituiau savoarea meniurilor sale. De aceea, printr-o motivare judicioasă a necesității de a renunța definitiv sau cel puțin pentru o lungă perioadă de timp (de ordinul anilor) la unele preparate nutritive, se poate obține și din acest punct de vedere aderarea pacientului la programul de scădere ponderală.

Alimentele interzise obezilor, datorită susceptibilității lor de a spori rezervele de grăsimi sunt următoarele : cărnurile grase, peștele gras, conservele de carne de pește, afumăturile, brânzeturile grase și sărate (cașcaval, șvaițer), cartofii și pastele făinoase în cantitate mare, fasolea, lintea, mazărea uscată; pâinea în cantitate mare, prunele, strugurii, stafidele, bananele, curmalele, prunele uscate, frișca îndulcită, smântâna, slănina, cremele, aluaturile cu unt, sosurile cu rântaș, sosurile grele, nucile, alunele, castanele, siropurile, băuturile îndulcite, alcoolul, laptele integral, supele cu făinoase, cafeaua, ceaiul rusesc, sarea peste 5 g/zi, condimentele (ardei iute, muștar, piper, hrean).

În cadrul alimentelor care pot fi consumate de către supraponderali, un loc central îl reprezintă legumele și fructele cu conținut scăzut în glucide și cu volum mare, susceptibile să umple stomacul obezului și să-i dea senzația de sațietate. În plus, cu cât consistența alimentelor este mai crescută, cu atât efortul de digestie este mai evident, ceea ce implică un consum suplimentar de energie. Acestor deziderate răspund meniurile bogate în produse nutritive vegetale. S-a estimat că aportul caloric efectiv este de 2,0—2,5 ori mai mic prin consumul de legume și fructe. Un experiment făcut de Humplik vine să confirme cele afirmate. Astfel, oul crud nu stimulează în mod deosebit secrețiile gastrointestinale și nu declanșează unde contractile ale tubului digestiv (consumatoare de energie). Cele 84 de calorii furnizate de oul crud sunt folosite fără nici o pierdere. Dacă acesta este însă fiert tare, declanșează o secreție digestivă accentuată și o peristaltică intensă, ceea ce

Scanned with OKEN Scanner

permite ca o parte din caloriile furnizate să fie consumate pentru activitatea tubului digestiv, reducând procentul celor convertibile în grăsimi.

Dintre legumele cele mai larg întrebuințate în dieta obezilor menționăm : fasolea verde, castraveții, roșiile, ardeiul gras, ridichile, varza albă, varza roșie, vinetele, țelina, andivele, conopida, dovleceii, bamele, spanacul, urzicile, ștevia, sparanghelul, ciupercile.

Fructele permise în cura de slăbire trebuie să aducă un aport caloric redus. De aceea sunt permise doar grape-fruit-urile, fragii de pădure, lămâile, mandarinele, pepenele galben, pepenele verde, portocalele, piersicile (nu foarte coapte și în cantitate limitată), caisele timpurii, merele crețești, vișinile, gutuile (în cantitate limitată), căpșunile etc.

Regimurile pe bază de fructe și legume trebuie administrate ținând seama și de toleranța digestivă individuală, întrucât sunt persoane cărora excesul de fibre alimentare le produce meteorism, disconfort abdominal, diaree, vomă. Varza, spanacul și dovleceii dau cel mai frecvent aceste fenomene.

Proteinele animale trebuie asigurate din carne slabă de vacă, vițel, miel, pasăre, pește slab (șalău, lin, știucă), ouă tari, iaurt, lapte ecremat, brânză slabă desărată (de vaci, urdă). Grăsimile pot fi folosite doar în cantități reduse, sub formă de uleiuri vegetale (20—30 g/zi), margarină și unt (10—15 g/zi). Pâinea se recomandă a nu depăși 60—100 g/zi. Se preferă cea neagră sau intermediară. Sarea presărată pe alimente nu trebuie să depășească 3—5 g/zi. Dintre lichide se pot consuma laptele ecremat, sucul de legume, compoturile cu zaharină, sucul de fructe neîndulcit, sifonul, ceaiurile de măceș, mentă, de coji de măr.

Deși gama alimentelor interzise este destul de mare, cele permise compensează din plin satisfacțiile gustative ale gurmanzilor, cu condiția ca talentul culinar al gospodinelor să acopere dificultățile gastronomice.

O mențiune aparte trebuie făcută asupra interdicției anumitor regimuri alimentare care s-au folosit și ocazional mai sunt încercate în terapia dietetică a obezității. Este vorba despre regimurile care constau în consumul în fiecare zi a unui alt tip de produs nutritiv (carne, orez, morcovi, ouă, lapte etc.) ; dietele strict vegetariene ; regimurile monoalimentare (fructe, varză etc.) ; regimurile libere, hipoglucidice ; regimurile libere bogate în lipide. Ele sunt contraindicate, întrucât favorizează denutriția proteică, depleția de potasiu și magneziu. De asemenea, nu au un efect de durată asupra slăbirii și accentuează tulburările psihice — datorită insuccesului terapeutic.

REPARTIȚIA ALIMENTELOR PE MESE

Una dintre cele mai frecvente greșeli care se comit în alimentație și care conduce la apariția și agravarea obezității este reducerea numărului de mese la numai una sau două pe zi. De altfel, cu mici excepții, ancheta alimentară evidențiază faptul că persoanele supraponderale mănâncă la ore neregulate, omițând de obicei micul dejun și masa de prânz, consumând în schimb mari cantități de preparate nutritive în a doua jumătate a zilei, în special seara. Mulți obezi se arată nedumeriți de faptul că medicul le prescrie să mănânce puțin și des, în limi-

tele caloriilor prescrise, și că nu le este permisă o dată pe zi să aibă o masă copioasă, ținând seama că în timpul zilei nu s-au atins de nimic. În plus, ei constată că în ciuda eforturilor de a răbda în cursul zilei tentațiilor culinare din dorința de a slăbi, consumul alimentar la o singură masă, seara, nu îi ajută deloc să-și reducă greutatea corporală, ba, din contră, în unele cazuri îi îngrașă și mai mult. Acest lucru îi deprimă, făcându-i să dispere în încercarea lor de redresare ponderală, iar uneori chiar să abandoneze orice inițiative, pentru simplul motiv că li se par inutile.

Acestor constatări de ordin clinic le-au fost adăugate date experimentale, care au confirmat că, cu cât mesele sunt mai puține, cu atâta șansa de a depozita aportul nutritiv sub formă de grăsime este mai mare.

Totodată, grupând în funcție de proveniența meniurilor un lot mare de adulți luați la întâmplare, dr. F a b r y a constatat că incidența obezității, a hipercolesterolemiei și cardiopatiei ischemice a fost mai semnificativă în rândul celor care consumă trei mese pe zi sau mai puține, decât în rândul celor care iau 5—6 mese pe zi. S-a constatat că se poate produce slăbirea mai evidentă a obezilor supuși dietei de 1 000 cal/zi, a căror reducere ponderală este foarte lentă, dacă rația este repartizată în cinci mese, în loc de două sau trei — cum obișnuiau aceștia anterior.

Explicațiile legate de necesitatea fracționării rației nutritive în mai multe prize pentru a nu îngrășa pacientul și a-i reduce greutatea corporală sunt numeroase. În primul rând masa unică crește senzația de foame, care de multe ori devine imperioasă, obligând la ingestia unor cantități mari, necontrolate, de hrană. În afară de aceasta, se mărește absorbția principiilor nutritive și se stimulează eliberarea unor cantități crescute de insulină, ceea ce facilitează depunerea aportului caloric în depozitele grăsoase ale țesutului adipos. Pe de altă parte, în timpul meselor se consumă o importantă cantitate de energie pentru digestia și absorbția hranei, care este cu atât mai mare cu cât numărul de prize alimentare este mai ridicat. În felul acesta, o parte considerabilă din aportul caloric este consumată în etapele premergătoare procesului de stocare energetică.

Un alt argument în favoarea meselor multiple este acela că ele potolesc mai ușor senzația de foame și incită mai puțin bolnavul la consum suplimentar de hrană.

Pe lângă cele prezentate, masa unică consumată seara este urmată de repaus în fața televizorului, de cititul unui ziar, al unei cărți, reviste sau de somn — activități care implică sedentarismul. Or, s-a constatat că practicarea unei plimbări scurte după mese reprezintă un mijloc ideal nu numai de a mări consumul energetic al musculaturii scheletice, dar și al celei de la nivelul tubului digestiv, aflată în plin proces de macerare a hranei și progresiune a ei spre segmentele terminale ale intestinului.

În concluzie, atât profilaxia cât și tratamentul obezității trebuie să prevadă divizarea alimentelor consumate în 4—5 mese pe zi, indiferent gradul de restricție calorică. Desigur, cu cât numărul de calorii permise este mai mic, cu atât dificultatea practică de a alcătui meniurile este

mai mare. De aceea, inventivitatea și fantezia, dublate de cunoștințe ferme de alimentație, sunt indispensabile obținerii unor succese terapeutice.

Exemple de regimuri alimentare hipocalorice

Diete cu 600 calorii

I. Primăvară — Vară

A. dimineața	— roșii umplute cu brânză de vaci (100 g roșii, 80 g brânză de vacă)
gustare (ora 10)	— cireșe timpurii 150 g
prânz	— grătar de vită cu salată de castraveți, cu mărar și suc de lămâie (carne vită 150 g, castraveți 250 g, suc lămâie 2 ml)
gustare (ora 17)	— vișine 150 g
seara	— rasol de pasăre (carne pasăre 100 g), ciuperci la grătar (ciuperci 100 g)
B. dimineața	— 200 ml iaurt, 20 g pâine
gustare	— cafea îndulcită cu zaharină
prânz	— supă cremă de dovlecei (100 g dovlecei, 5 g făină, 5 g ulei); ardei umplut cu carne și suc de roșii (150 g ardei, 100 g carne tocată, 200 ml suc de roșii, 1/2 ou, 5 g ulei, frunze de țelină)
gustare	— 200 g pepene galben
seara	— 3 chifteluțe dietetice cu ardei, roșii (100 g carne vită, 1/4 ou, 20 g ceapă, 5 g ulei, frunze de pătrunjel tocate)

II. Toamnă — Iarnă

A. dimineața	— lapte 250 ml
gustare	— cafea cu zaharină
prânz	— rasol de pasăre cu salată de andive și suc de lămâie carne pasăre 150 g, andive 200 g, suc lămâie 2 ml); mere 200 g
gustare	— grape-fruit 250 g
seara	— caș cu soté de dovlecei și fasole verde cu verdeață (caș 100 g, dovlecei 100 g, fasole verde 150 g)
B. dimineața	— 20 g pâine, 20 g pateu de ficat, 200 ml iaurt
gustare	— cafea cu zaharină
prânz	— supă de carne (100 g carne de vită sau pasăre, 100 g zarzavat, 1/4 ceapă); sărmăluțe de varză (100 g carne tocată, 4 foi de varză, 5 g ulei, o ceapă mică, o lingură de pastă tomate, mărar tocat)
gustare	— 200 ml iaurt
seara	— 100 g mititei (100 g carne de porc tocată, 2 g usturoi, cimbru 5 g, un vârf de cuțit de bicarbonat)

Scanned with OKEN Scanner

Diete cu 800 calorii

II. Primăvară — Vară

A. dimineața	— brânză de vaci 50 g, ou fiert, roșii 100 g
gustare	— vișine 250 g
prânz	— șnițel dietetic de vită cu salată asortată (carne vită 150 g, salată verde 150 g, roșii 150 g, ardei gras 100 g)
gustare/	— căpșuni 250 g
seara	— ardei grași umpluți cu brânză de vaci frecată cu mărar (ardei gras 100 g, brânză de vaci 150 g, mărar 10 g)
B. dimineața	— ceai de mentă, un ou fiert, 20 g pâine
gustare	— cafea cu zaharină
prânz	— ciorbă de lobodă (150 g lobodă, 50 g zarzavat, o ceapă mică, 5 g ulei, bors, leuștean); musaca de cartofi (150 g cartofi, 100 g carne tocată, 5 g ulei, frunze de pătrunjel, 50 g roșii); salată verde 100 g
gustare	— 2 mere (150 g)
seara	— 150 g pește la grătar (crap) cu mujdei de usturoi și 150 g mămăliguță

III. Toamnă — Iarnă

A. dimineața	— brânză de vaci 50 g, 20 g pâine
gustare	— 100 g mere
prânz	— rasol de filé de șalău cu soté de legume asortat cu pătrunjel (filé șalău 150 g, dovlecei 100 g, morcovi 50 g, conopidă 100 g, cartofi 50 g, ulei 5 ml); mere 100 g
gustare	— 300 g grape-fruit
seara	— găluște de brânză de vaci cu salată verde (150 g brânză vaci, 250 g salată verde, 5 ml ulei)
B. dimineața	— 20 g pâine, 1 ou, 1 gogoșar
gustare	— 200 ml iaurt
prânz	— supă de conopidă (100 g conopidă, 5 g făină, 5 g ulei); ghiveci de legume cu carne de pui (50 g fasole verde, 50 g mazăre verde, 50 g conopidă, 50 g varză albă, 50 g dovlecei, 100 g roșii, 50 g ardei gras, 1 lingură pastă de tomate, 5 g ulei, 100 g carne de pui)
gustare	— 250 g salată verde, 5 ml ulei
seara	— sos de usturoi (100 ml supă de zarzavat, 5 g ulei, 50 g lapte, 5 g făină, 4 g usturoi) cu 150 g carne de pasăre; ceai cu zaharină

Diete cu 1000 calorii

I. Primăvara

dimineața	— lapte 250 ml
gustare	— sandviș cu parizer (50 g pâine, 50 g parizer)
prânz	— ciorbă de lobodă cu iaurt (lobodă 100 g, roșii 50 g, iaurt 50 ml); inimă de vacă la grătar cu salată de roșii (inimă vită 150 g, roșii 200 g, ulei 5 ml, mărar 2 g)
gustare	— căpșuni sau fragi 200 g
seara	— piure de urzici cu ochi românesc (urzici 150 g, ulei 5 ml, un ou, usturoi 2 g); cireșe de mai 200 g

Scanned with OKEN Scanner

III. Vara

dimineața	— chiflă cu șuncă slabă (50 g pâine, 50 g șuncă)
gustare	— ness cu zaharină
prânz	— roșii umplute cu salată de vinete (roșii 100 g, vinete 100 g, ulei 5 ml) ; grătar de piept pasăre cu salată de varză roșie (carne pasăre 100 g, varză roșie 200 g, ulei 5 ml, suc lămâie 2 ml)
gustare	— piersici 250 g
seara	— mămăligă pripită cu brânză de vaci și iaurt (mămăligă 200 g, brânză vaci 50 g, iaurt 200 ml) ; rasol de vită (100 g carne)

III. Toamna

dimineața	— corn cu pateu de ficat (pâine 50 g, pateu 50 g)
gustare	— 200 ml iaurt
prânz	— ciorbă de fasole verde bătută cu iaurt (fasole verde (100 g, roșii 50 g, iaurt 50 ml) ; grătar de vită cu salată de ardei copți (carne vită 100 g, ardei gras 100 g, ulei 5 ml, suc lămâie 2 ml)
gustare	— gutui 150 g
seara	— suflé de conopidă cu brânză de vaci la cuptor (conopidă 200 g, brânză de vaci 50 g, margarină 5 g, 1/2 ou) ; rasol pasăre (100 g carne) ; compot de mere cu zaharină (200 g mere)

IV. Iarna

dimineața	— lapte 250 ml ; 50 g brânză de vaci
gustare	— sandviș cu friptură rece de vită (50 g pâine, 50 g friptură vită)
prânz	— rasol de limbă de vită cu cartofi natur, cu verdeață și salată verde (limbă vită 100 g, cartofi 50 g, salată verde 200 g, ulei 5 ml, pătrunjel 2 g) ; mere 100 g
gustare	— portocale 150 g
seara	— rasol de pui cu salată de fasole verde (carne pui 100 g, fasole verde 200 g, oțet 2 ml) ; mere 150 g

Diete cu 1 200 calorii

I. Primăvara

dimineața	— omletă dietetică la abur cu mărar, pâine (1 ou, brânză vaci 50 g, mărar 2 g, pâine 50 g)
gustare	— kefir 200 ml
prânz	— ciorbă de salată verde cu iaurt (salată verde 100 g, bulion 2 g, iaurt 50 ml) ; pui cu cartofi noi la cuptor și salată de castraveți (carne pasăre 150 g, cartofi noi 100 g, mărar 2 g, castraveți 200 g, ulei 5 ml) ; căpșuni 100 g
gustare	— cireșe timpurii 150 g
seara	— grătar de vită cu piure de spanac (carne vită 100 g, spanac 200 g, ulei 5 ml, lapte 25 ml) ; mere 200 g

II. Vara

dimineața	— pâine cu crenvurști (50 g pâine, 50 g crenvurști)
gustare	— ridichi umplute cu urdă (ridichi 150 g, urdă 80 g)

Scanned with OKEN Scanner

prânz	— ardei gras umplut cu crudități (ardei 100 g, morcovi 50 g, țelină 50 g, pătrunjel 3 g); dovlecei umpluți cu carne de vită (dovlecei 200 g, carne vită 150 g, ulei 5 ml, bulion 5 g); compot de zarzăre cu zaharină (150 g zarzăre)
gustare	— 150 g piersici
seara	— ficat de pasăre la grătar cu salată verde (ficat pasăre 150 g, varză 200 g, ulei 5 ml); înghețată din suc de vișine cu zaharină (suc de vișine 200 ml)
	III. Toamna
dimineața	— cacao cu lapte cu zaharină (cacao 5 g, lapte 25 ml, zaharină 1 tabletă)
gustare	— pâine cu ou fiert (pâine 50 g, 1 ou, ardei gras 50 g)
prânz	— ciorbă de dovlecei cu leuștean (dovlecei 100 g, roșii 50 g, ulei 5 ml); pipote cu mărar (pipote pasăre 150 g, mărar 50 g, ulei 5 ml, bulion 2 g); mere 100 g
gustare	— pepene verde 400 g
seara	— cartofi copți umpluți cu brânză de vaci (cartofi 100 g, brânză de vaci 50 g); grătar vită cu salată roșii (carne vită 100 g, roșii 100 g, ulei 5 ml); mere 200 g
	IV. Iarna
dimineața	— ceai cu zaharină; pâine cu mușchi filé (pâine 60 g, mușchi filé 50 g)
gustare	— mere 200 g, brânză vaci 50 g
prânz	— ciorbă de roșii (roșii 150 g, ulei 5 ml, leuștean 1 g); ficat de vită la grătar cu salată de gutui (ficat vită 150 g, gutui 250 g, ulei 5 ml); înghețată de iaurt cu zaharină (iaurt 200 ml, zaharină 2 tablete)
gustare	— mere 100 g
seara	— pulpă de pui la cuptor cu salată de sfeclă roșie (carne pui 100 g, sfeclă roșie 150 g, ulei 5 ml); portocale 150 g.

APRECIEREA RITMULUI DE SLĂBIRE

La majoritatea pacienților există tendința de a pretinde ca sacrificiile impuse de dieta restrictivă să fie răsplătite de o scădere ponderală considerabilă. Deși justificată sub aspectul eforturilor depuse, reducerea în greutate nu este paralelă cu terapia aplicată. Acest lucru îi determină pe mulți obezi să considere că regimul este ineficient și că la baza excesului lor ponderal stau tulburări endocrine greu sau deloc curabile. Din aceste considerente o parte din ei abandonează regimul hipocaloric. În aceste momente dificile pentru bolnav rolul nutriționistului devine major. Trebuie explicat faptul că după o anumită perioadă de reducere în greutate pacientul poate să nu mai slăbească, datorită scăderii adaptative a metabolismului bazal față de dieta hipocalorică respectivă. Pentru a se depăși acest moment critic este necesară mic-

șorarea și mai drastică a regimului alimentar, asociată eventual și altor măsuri terapeutice.

Nerespectarea prescripțiilor dietetice este periculoasă în această etapă, întrucât orice surplus caloric favorizează creșterea curbei ponderale. În afara reducerii metabolismului bazal, încetinirea ritmului de slăbire se datorează faptului că, prin contrast, în faza inițială a instituirii dietei hipocalorice, când scăderea greutății corporale se realizează mai rapid datorită utilizării stocurilor de glicogen și, implicit, a pierderilor de apă, într-o fază ulterioară se face apel la combaterea grăsimilor din țesutul adipos, a căror putere calorică mare (9,3 Kcal, față de 4 Kcal ale glucozei) împiedică diminuarea depozitelor în același ritm ca cel anterior.

Ținând seama de aceste aspecte, se apreciază că obținerea unui deficit energetic de 1 000 Kcal/zi sub nevoile organismului duce la slăbirea acestuia cu 1 kg/săptămână (există însă importante variații individuale). La acest ritm de reducere ponderală, pierderea în greutate se face preponderent pe seama țesutului gras.

Dacă se forțează ritmul de slăbire, spre exemplu la 3 kg/săptămână, atunci scăderea în greutate se realizează preponderent pe seama masei de țesut slab. Acest ultim aspect este dezavantajos pentru bolnav, întrucât scopul curei hipocalorice este de a diminua stocurile de grăsime și nu a negativa balanța proteică, glucidică și hidroelectrolitică. De aceea, în practica clinică se urmărește, sub strict control medical, slăbirea treptată dar constantă a bolnavului, căutând a se interveni prompt ori de câte ori apar stagnări ale reducerii ponderale.

MODIFICAREA COMPORTAMENTULUI ALIMENTAR

Modificarea comportamentului alimentar, în sensul reducerii dorinței alimentării excesive reprezintă una dintre componentele esențiale ale terapiei obezității. Obținerea de rezultate bune se poate realiza numai în condițiile în care există o puternică motivație a necesității de a slăbi. Bolnavul trebuie să-și reducă greutatea corporală pentru el însuși, și nu pentru că i-a fost recomandat acest lucru.

Timp și eforturi conjugate din partea cadrelor medicale specializate trebuie depuse pentru a ajuta obezii să găsească și să-și perpetueze motivația slăbirii. Aceasta este cu atât mai necesară, cu cât obezului îi este de cele mai multe ori dificil a renunța la satisfacțiile imediate ale consumului alimentar, față de beneficiile pe care ar putea să le obțină după ani de zile de restricții culinare.

Conștientizarea necesității de a slăbi se face apelând la schimbările ce survin în aspectul estetic sau la influența complicațiilor obezității asupra stării de sănătate (diabet zaharat, boală coronariană ischemică, hipertensiune arterială, moarte subită, agravarea bolii artrozice, a afecțiunilor pulmonare etc.). Motivația poate fi inițial foarte puternică, dar de multe ori, după o scurtă perioadă, perspectiva îndepărtată a rezultatelor pozitive reduce elanul bolnavului, și implicit, consecvența respectării prescripțiilor medicale.

Scanned with OKEN Scanner

Din aceste motive, pe lângă sprijinul acordat de nutriționist, trebuie să existe o susținere permanentă din partea familiei. Criticile repetate ale acesteia asupra excesului ponderal sau asupra interzicerii anumitor produse considerate cu risc pentru obezitate, poate duce la consumul pe ascuns de alimente. De aici se ridică alte probleme, întrucât cei apropiați constată că reducerea ponderală nu se produce deși, aparent, bolnavii „respectă" dieta. Rezultă că menținerea unui climat psihic de încurajare de către cei din jur joacă un rol important în dificila luptă dusă împotriva obezității.

O dată obținută motivația necesității de a slăbi, bolnavii trebuie convertiți spre alte preferințe culinare și spre produse cu un aport redus de calorii. Pentru aceasta, într-o primă etapă trebuie discutat cu pacienții, pentru a li se cunoaște obiceiurile alimentare (ale fiecăruia în parte), după care se face calculul valorii energetice, a celor ce au fost mâncate.

Mulți obezi sunt sincer surprinși, când li se arată numărul de calorii ingerate zilnic, deoarece aveau impresia că hrana pe care o consumau nu era atât de bogată caloric. Descrierea de către bolnav a atracției pentru hrană și a senzației care rezultă după consumarea actului alimentar sunt elemente importante pentru stabilirea programului terapeutic ulterior. Obezii sunt sfătuiți să-și schimbe condițiile care favorizează ingestia excesivă a hranei. Li se recomandă să nu păstreze alimentele la vedere și să evite a avea în casă produse cu valoare energetică ridicată. Pentru că există tentația să se guste din preparatele servite musafirilor, acestea trebuie să fie hipocalorice. Se recomandă să se evite anturajul necorespunzător care îmbie pacientul la excese alimentare, bolnavul fiind sfătuit să mănânce singur sau doar în prezența membrilor familiei, cu condiția ca aceștia să-i susțină eforturile sale de a respecta dieta.

In cele mai multe cazuri, excesul ponderal este o consecință a obiceiurilor alimentare vicioase, motiv pentru care restricțiile calorice trebuie aplicate tuturor membrilor familiei care, de regulă, au un surplus de greutate. Astfel se ușurează posibilitatea respectării regimului de slăbire, nemaiexistând motive de a se găti separat sau a nu se mânca anumite preparate interzise în fața celor supuși dietei.

Un alt pas important în obținerea reducerii în greutate este interzicerea alcoolului. Prin stimularea apetitului și scăderea gradului de mobilizare a grăsimilor din depozitele adipoase, este facilitată îngrășarea. Dacă bolnavul are obiceiul de a mânca în timp ce urmărește programul la televizor, se va insista asupra despărțirii actului alimentar de orice altă activitate, întrucât ingestia poate depăși cu mult necesitățile energetice ale organismului. Acest aspect este frecvent întâlnit în rândul familiilor de obezi, unde membrii acestora se reunesc și discută seara în jurul programului de televiziune, condimentând ambianța cu „gustări" de cele mai multe ori bogate în calorii.

O altă metodă de a-i determina să mănânce mai puțin este aceea de a-i sfătui să gătească o singură porție, în așa fel încât, dacă mai doresc, trebuie să repete prepararea meniului. De asemenea, folosirea unor farfurii de dimensiuni mici poate înșela asupra cantității produselor ingerate.

Supravegherea actului alimentar propriu-zis este un element important al terapiei surplusului ponderal. Bolnavul este sfătuit să facă

mici pauze în timpul mesei, să mestece încet fiecare bucată introdusă în gură și să lase cât mai des tacâmurile din mână. Prin aceste mijloace se caută să se încetinească desfășurarea ritmului obișnuit al nutriției, în speranța că se pot evita consumurile exagerate de alimente.

În viteza mare cu care se hrănesc de regulă obezii, instalarea sațietății are loc tardiv în raport cu ritmul hrănirii. Prin aceasta, valoarea energetică a produselor depășind cu mult consumurile calorice strict necesare, are loc depozitarea surplusului în țesutul adipos. Din aceste considerente, pacienții trebuie să aibă o masticație și o înghițire lentă. În același timp, obezii sunt învățați să nu înghită fără să guste, întrucât s-a observat că mulți dintre supraponderali îngurgitează cantități mari de alimente, fără a mai avea timpul necesar savurării lor. Astfel educați, mulți bolnavi recunosc că deși înainte ingerau cantități importante de hrană, nu aveau timp să le perceapă gustul, din cauza rapidității cu care le consumau. Ciclul alimentației se reia numai după terminarea deglutiției. Indicația se menține și în cazul în care se consumă produse ce nu necesită utilizarea tacâmurilor (sandvișuri, fructe etc.).

Înaintea meselor pacienții trebuie să se relaxeze, întrucât încordările nervoase cresc consumul alimentar.

O altă recomandare utilă pentru obezi este stabilirea locului în care aceștia trebuie să mănânce. El se hotărăște cât mai departe de zonele în care alimentele sunt depozitate (cămară, frigider). Bolnavul trebuie să stea la masă, și nu în pat, fotoliu etc. Se permit excepții de la această obligativitate doar pentru consumul cafelei sau, ceaiului, care pot fi servite oriunde în casă.

Un alt element de care se ține seama în tratamentul excesului ponderal este substituția unor produse alimentare cu altele (ex.: carnea slabă în locul celei grase, iaurtul în loc de smântână etc.). De asemenea, mesele de a doua zi trebuie planificate, bolnavul știind deja meniul pe care va urma să-l aibă. Orice adăugire calorică va trebui respinsă, întrucât — în virtutea obișnuinței — ceea ce a rămas de pe o zi pe alta (ex.: câteva linguri de supă, o bucală mică de carne preparată termic, o cană sau două de compot etc.), pentru a nu fi aruncat, se consumă în plus pe lângă dieta anterior fixată. Obezului i se va motiva pericolul care derivă din aceste mici „ajustări", prin efectul lor negativ asupra ritmului de scădere ponderală.

Pacientului trebuie de asemenea să i se explice că renunțarea la dulciuri nu reprezintă un impediment pentru nutriția sa, el putându-și asigura glucidele respective din fructe, legume și pâine. Totodată, produsele zaharoase favorizează retenția de apă în organism, îngreunând slăbirea.

În cazul în care noțiunile prezentate sunt mai greu acceptate de bolnav, pentru modificarea comportamentului său alimentar se poate apela la psihoterapie și acupunctură.

PSIHOTERAPIA

Are un rol deosebit în dirijarea programului de redresare a greutății corporale. Explicația este dată de faptul că terapia obezității este încărcată de sacrificii legate de durata tratamentului, de restricțiile pe care le implică, pentru a căror depășire este necesară o puternică susținere psihică din partea cadrelor medicale. Folosirea specialiștilor mă-

Scanned with OKEN Scanner

reşte însă foarte mult preţul de cost al slăbirii, cu toate că rezultatele sunt bune.

Într-un experiment efectuat în 1970, pe 5 obezi supuşi timp de 3 luni dirijării comportamentului alimentar de către 4 psihiatri, s-a obţinut o reducere ponderală mult mai importantă decât a altor pacienţi la care s-a folosit tot restul arsenalului terapeutic aflat la dispoziţie.

Din dorinţa de a ajunge la aceleaşi rezultate favorabile, dar la un preţ de cost mai scăzut (să nu implice un număr de cadre ultraspecializate), în ultimul timp au câştigat popularitate grupurile neprofesionale de combatere a obezităţii. Cea mai veche formă de organizare de acest fel, înfiinţată de E s t e r M a n, funcţionează din 1948. Ea cuprinde 350 000 de membri, în marea majoritate femei, eşalonate în peste 12 000 de grupuri cu o vârstă medie de 40 de ani şi cu un exces ponderal de aproximativ 50% faţă de greutatea ideală. Şedinţele sunt săptămânale, cu durata de 1—2 ore, şi încep prin cântărirea fiecărui membru al grupului. Apoi se face publică nu greutatea — pentru a nu crea complexe —, ci diferenţa faţă de cea a săptămânii precedente. Urmează discuţii pe marginea regimului alimentar, purtate în special de cei care au scăzut ponderal în mod mai evident. Totul se desfăşoară într-o atmosferă degajată — cu glume, premii şi chiar pedepse copilăreşti.

Acest sistem educaţional are marele avantaj de a nu fi rupt de actul medical. Înainte de a se angaja într-o asemenea activitate, fiecare persoană îşi consultă doctorul care îi prescrie regimul alimentar şi-i face anumite recomandări în funcţie de particularităţile bolii sale. Deşi acest sistem a dat rezultate mulţumitoare, el încă nu a fost introdus pe scară largă. Datorită numărului mare de obezi, ei nu pot fi cuprinşi într-un sistem de dispensarizare medical atât de strict, încât să fie revăzuţi la interval de o săptămână. Organizarea unor asemenea forme de terapie în grup s-a impus în anumite colectivităţi. Rezultatele cele mai bune s-au obţinut sub îndrumarea unui nutriţionist şi a unui psihoterapeut.

ACUPUNCTURA

Reprezintă una dintre cele mai vechi metode terapeutice din arsenalul cunoştinţelor umane. Deşi iniţial a fost utilizată predominant pentru ameliorarea sau înlăturarea fenomenelor dureroase, ulterior gama afecţiunilor tratate prin acupunctură a devenit extrem de mare.

Printre acestea a fost inclusă şi obezitatea. S-a constatat că inserarea acelor în anumite puncte cutanate modifică comportamentul alimentar al bolnavilor. Astfel, în timp ce aceştia mănâncă, senzaţia de foame dispare rapid, pacientul săturându-se mai repede. Obezul este sfătuit să întrerupă masa o dată cu apariţia senzaţiei de saţietate, renunţând la plăcerea gustativă pe care ar putea-o aduce ingestia suplimentară a preparatelor culinare.

După unii autori se preconizează ca programul terapeutic să fie împărţit în mai multe şedinţe repartizate pe 2 luni : 2 şedinţe la 8 zile, 2 şedinţe la 15 zile şi ultima şedinţă după o lună. Se folosesc punctele

Scanned with OKEN Scanner

auriculare Shenmen, „punctul foamei" și „punctul stomac", dispersia S prin punctele S_{45} (Lidui), IG_1 (Shangyang) și VB_{41} (Zulinqui), IS_7 (Shizheng), punctul mu (alarmă) al S, VC_{12} (Zhongwan), VC_9 (Shuifen) punctul de repartiție a lichidelor, VC_{17} (Schanzong) — cu rol în metabolismul lipidelor.

Alți autori utilizează ace speciale intradermice, aplicate în pavilionul urechii și lăsate la purtător timp de 8—12 săptămâni. Concomitent, la 3 zile se stimulează prin electroacupunctură unele puncte de pe meridianul stomacului, intestinului subțire, splinei și pancreasului, însumând 12 ședințe cu o durată de 25—30 minute pentru fiecare.

Fără a absolutiza efectele acupuncturii, așa după cum speră o mare parte din obezii interesați în găsirea unor remedii miraculoase și care să-i scutească de privațiunile terapiei complexe ale obezității, această metodă — asociată dietei hipocalorice, kinetoterapiei etc. — dă rezultate bune într-un număr însemnat de cazuri.

EFORTUL FIZIC

INFLUENȚA EFORTULUI FIZIC ASUPRA EXCESULUI PONDERAL

Efortul fizic reprezintă, după metabolismul bazal, cel de-al doilea mare consumator de energie al organismului. În condiții de activitate fizică normală, valoarea sa este de 30% din consumul energetic total, putând însă crește la solicitări intense mult mai mult. Consumul caloric se datorează mai multor factori. În primul rând este vorba de cheltuielile energetice care au loc în timpul mișcării (necesare menținerii activității musculaturii scheletice). Totuși, deși procentual ele reprezintă o componentă destul de mare din totalul pierderilor energetice, din cauza valorii calorice mari pe unitate de țesut gras, scăderea în greutate este destul de modestă, oricât de obositoare ar fi exercițiile fizice practicate. Astfel, parcurgerea timp de 6—10 ore a unui traseu de schi-fond pe distanța de 85 km consumă doar energia conținută într-un kilogram de țesut gras. Acest aspect nu trebuie să descurajeze, ci să se folosească la maximum beneficiile pe care le poate aduce efectuarea susținută a mișcării fizice. De aceea, pe lângă practicarea activităților cu caracter sportiv, pentru a se obține cheltuieli energetice suplimentare este necesară să se imprime un stil de viață activ fizic. Simpla renunțare la lift pentru câteva etaje și urcatul pe scări, mersul pe jos în locul folosirii mijloacelor de transport mecanizate pe distanțe mici și medii, găsirea unor preocupări recreative — ca grădinăritul, tâmplăria ușoară etc. — impune consumuri calorice adiționale, care se fac (în condițiile respectării dietei) pe seama depozitelor de grăsimi. O parte din energia stocată este utilizată pentru normalizarea temperaturii corpului, după încetarea efortului propriu-zis, prin mecanismul de transpirație, ce implică creșterea activității secretorii a glandelor sudoripare. Or, acest lucru necesită un consum energetic, chiar dacă valoarea sa este foarte mică. Oricum, el se adaugă celorlalte mecanisme prin care activitatea fizică contribuie la slăbirea bolnavilor.

Scanned with OKEN Scanner

În afara pierderilor energetice menționate, efortul fizic adaugă acestora pe cele provenite din modificarea efectului termic al alimentelor (acțiunea dinamică specifică). Efectul termic al alimentelor este reprezentat de energia necesară pentru digestia, absorbția, transportul și metabolismul alimentelor consumate. Valoarea sa se ridică în medie la 10% din totalul caloriilor consumate, fiind ceva mai mare în dietele hiperproteice. Unele forme de obezitate se însoțesc de scăderea răspunsului termic al alimentelor, ceea ce micșorează cheltuielile energetice și, în consecință, duce la apariția sau accentuarea excesului ponderal. S-a constatat că practicarea de activități fizice ușoare, după mese (plimbări etc.), ridică consumul energetic provenit din efectul termic al alimentelor, aducându-l la valori normale sau chiar mai crescute.

Pe lângă cele prezentate, unii autori susțin că efortul fizic intervine în scăderea ponderală și prin reducerea apetitului. Efectul se manifestă doar în cazul activităților fizice intense și este mai evident în obezitatea hipertrofică, decât în cea hiperplazică. Solicitările fizice ușoare pot mări apetitul, ceea ce implică abținerea de la aportul suplimentar de hrană, care ar putea să anuleze rezultatele pozitive deja obținute.

Un alt rezultat benefic al activității fizice este modificarea compoziției corporale. Acest lucru se referă la reducerea grăsimii din țesutul adipos, concomitent cu creșterea masei musculare. Micșorarea cantitativă de lipide din organism are drept consecință scăderea semnificativă a volumului celulelor grase. Pe de altă parte, mărirea masei musculare este insuficientă pentru a modifica sensibil greutatea corporală astfel încât obezul, în ansamblu, scade ponderal. Activitatea fizică scade predominant dimensiunile adipocitelor care erau inițial mai mari, explicând diferențele regionale ale efortului. Există anumite grupe de exerciții îndreptate predominant pentru reducerea grăsimii locale a țesutului adipos de pe abdomen, coapse, fese etc. În general, chiar dacă ținta este îndreptată spre anumite zone ale corpului, efectul mișcării se resimte la nivelul întregului țesut adipos, a cărui reducere devine cu timpul semnificativă.

Costul caloric al utilizării unor largi grupe musculare în cadrul diverselor exerciții fizice este de două ori mai mare decât acela al folosirii unor grupe musculare restrânse. De aceea, compoziția corpului poate fi influențată și controlată mult mai bine utilizând exerciții care antrenează largi grupe musculare. Folosirea antrenamentelor de rezistență este o metodă foarte utilă în creșterea masei corporale slabe și a pierderilor de țesut gras. Cheia rolului jucat de exercițiul fizic în modificarea compoziției corpului stă în constanța volumului de antrenament prestat.

Trebuie subliniat că efortul fizic neasociat dietei hipocalorice produce modificări moderate ale greutății corporale, deși compoziția corpului este substanțial influențată. De aceea, pentru slăbire se recurge la restricția calorică și practicarea constantă de activități fizice. Pentru reducerea ponderală, Asociația Americană de Dietetică recomandă un regim hipocaloric care cuprinde cu 500—600 cal/zi mai puțin decât necesarul energetic individual și un program de exerciții fizice zilnice. Tot o dată trebuie reținută necesitatea schimbării stilului de viață prin introducerea unor preocupări fizice noi sau modificarea celor vechi. Pe măsură ce grăsimea se reduce, antrenamentul poate fi crescut ca durată

Scanned with OKEN Scanner

și intensitate, obținându-se în acest fel scurtarea perioadei de timp necesară atingerii greutății optime.

Utilizarea combinației dintre restricția calorică și exercițiile fizice este considerată ca cea mai eficientă metodă de slăbire. Menționăm că la adolescenți accentul se pune mai mult pe activități sportive, întrucât privațiunile calorice și nutritive prea severe pot avea efecte secundare negative privind creșterea și dezvoltarea acestora.

ADAPTAREA LA EFORT A OBEZILOR

Toți pacienții cu obezitate beneficiază de pe urma practicării mișcării, dacă aceasta este folosită după un program de antrenament stabilit de medicul specialist. Modificările determinate de boală sunt influențate în bine prin adaptarea progresivă a organismului la solicitările la care acesta este supus. Pentru obținerea unei cât mai eficiente scăderi în greutate, kinetoterapia trebuie să fie aplicată în funcție de caracteristicile individuale ale fiecărui obez.

Nu același regim de activitate fizică poate fi impus în cazul existenței unui exces ponderal important, asociat sau nu complicațiilor maladiei față de cei care dețin doar un surplus moderat de kilograme. Individualizarea gradului de solicitare fizică implică ca intensitatea și calitatea tuturor factorilor componenți ai complexului de exerciții să fie aplicate corect, în raport cu starea clinică a bolnavului.

Este necesar să se cunoască în care fază se pot introduce anumite mișcări și când se mărește durata practicării lor. Tipul și frecvența exercițiilor vor fi stabilite pentru fiecare caz în parte în funcție de o serie de factori, dintre care cei mai importanți sunt : gradul de obezitate, consecințele acesteia asupra organismului, vârsta și trecutul patologic al bolnavului. Pentru estimarea duratei și intensității activității fizice se iau în considerație o serie de indicatori : accelerarea ritmului cardiac și respirator, modificările presiunii arteriale, rapiditatea revenirii lor la normal după sistarea efortului. Este foarte important să se urmărească timpul în care pulsul și presiunea arterială își revin la valorile avute în perioada de repaus, întrucât o serie de afecțiuni cardiace latente, fără nici un fel de manifestare clinică pot fi semnalate prin întârzierea restabilirii la valorile inițiale a frecvenței cardiace și a presiunii arteriale.

Toate aceste elemente, urmărite și analizate zilnic, permit aprecierea capacității de adaptare a organismului la efortul determinat de exerciții. Indicația de a menține în continuare o anumită procedură kinetică o face medicul în funcție de eficiența obținută. Trebuie subliniat că posibilitățile de adaptare la efort ale organismului sunt deosebit de mari, depinzând în parte de gradarea solicitării la care bolnavul a fost supus. Posibilitățile de practicare a unor activități fizice la obezi sunt destul de mari, în unele cazuri apropiate de cele ale persoanelor normoponderale, numai că mijloacele de realizare ale acestora sunt deosebite, iar timpul necesar mai lung, acționându-se cu mai multă prudență.

Dificultățile de acomodare la efort ale obezilor se datoresc limitării capacității cardiopulmonare. La aceasta contribuie creșterea travaliului respirator, a costului metabolic al respirației (consumul de oxigen se mărește), reducerea volumului inspirator de rezervă și a complianței

Scanned with OKEN Scanner

pulmonare, ca urmare a depozitelor de grăsime care împiedică desfășurarea normală a mișcărilor respiratorii. Acestor tulburări li se adaugă creșterea travaliului cardiac și a presiunii arteriale (pulmonare și sistemice). Rezultanta comună a modificărilor cardio-respiratorii este tahicardia și polipneea la eforturi mai mici, decât cele întâlnite la persoanele normoponderale, cu același grad de antrenament fizic.

Prin introducerea treptată în regimul de mișcare a bolnavului a diverselor exerciții fizice cu dificultăți sporite și prin creșterea progresivă a duratei aplicării lor, se obține o adaptare corespunzătoare a pacienților la efort. Dacă activitatea fizică depusă nu este suficient de intensă, atunci efectele terapeutice întârzie să apară. Lipsa unor rezultate pozitive în urma aplicării programului de antrenament este o indicație semnificativă a subdozării sau răspunsului mai greu al organismului la efortul respectiv (mai frecvent în obezitatea hiperplazică). Dintre două sau mai multe tipuri de exerciții fizice cu efecte asemănătoare se recomandă de regulă acelea care au cele mai puține contraindicații pentru eventualele complicații ale bolnavului.

Pentru pacienții a căror obezitate este asociată cu afecțiuni cardiovasculare (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă), respiratorii (disfuncție ventilatorie restrictivă sau obstructivă marcată) sau osteoarticulare (grade avansate de osteoartroză care limitează deplasarea), se interzic exercițiile fizice intense, indicându-se doar mișcări ușoare în funcție de toleranța fiecărui bolnav. În nici un caz nu se renunță complet la efort, deoarece sedentarismul agravează toate afecțiunile asociate obezității. Pentru această categorie de pacienți se indică mișcări simple de gimnastică repetate progresiv până la atingerea unui program zilnic de exerciții fizice.

TIPURI DE EFORTURI FIZICE PRACTICATE ÎN CURA DE SLĂBIRE

În practica medicală, obezitatea beneficiază de mai multe proceduri kinetoterapice: mersul pe jos, jocurile sportive, alergarea, gimnastica medicală, excursiile și cura de teren.

Mersul pe jos constituie cea mai simplă modalitate de efectuare a efortului fizic dinamic. În funcție de prescripțiile medicale bazate pe starea clinică a bolnavului, mersul poate varia într-o plimbare de 30—40 minute (repetată de mai multe ori pe zi) și parcurgerea fără oprire a unor distanțe lungi de 1—2 ore. Mișcarea se poate face pe un teren plat sau pe teren variat (cu pante mici) sub formă de plimbări. Gradarea efortului se stabilește pentru fiecare caz în parte, având în vedere înclinația terenului, lungimea itinerarului și durata lui. În general, în funcție de starea clinică a pacientului, se recomandă parcurgerea pe jos a unor distanțe cuprinse între 500—2 000 m, o dată sau de două-trei ori pe zi, în pas vioi, alternând cu pas lejer de plimbare.

Cura de teren constituie o procedură de mișcare mai solicitantă decât mersul pe jos în pas de plimbare. Ea se realizează de regulă în timpul vacanțelor la munte, pe pante de diverse înclinații (între 5° și 10°) și la mare, pe nisipurile plajelor. Efortul depus se face ritmic și la o intensitate medie. Lungimea distanțelor variază de la câteva sute de metri până la câțiva kilometri. Cura de teren este indicată în toate anotim-

Scanned with OKEN Scanner

purile, dar numai pe timp frumos, fără precipitații, vânt sau ger aspru. În caz contrar, prezența hipertensiunii sau a cardiopatiei ischemice, frecvent asociate obezității, face să crească solicitarea cardiacă, putând favoriza instalarea unui accident cardiac acut.

Activitatea fizică este bine să se desfășoare sub supraveghere medicală, stabilindu-se distanța parcursă, durata mersului pe plan orizontal, urcușul, coborâșul, ritmul pașilor și viteza mersului, durata pauzelor pe parcursul itinerarului. În condiții ideale, în punctele de popas se controlează pulsul, tensiunea arterială și frecvența respiratorie. Pe baza celor constatate se menține sau se gradează efortul pentru restul drumului. Deoarece cura de teren este deosebit de obositoare, solicitând mult funcțiile organismului, ea este socotită ca făcând parte dintre activitățile fizice care se recomandă la o categorie mai restrânsă de obezi. Dacă aceștia prezintă complicații cardiovasculare, acest gen de efort este contraindicat.

Alergările ușoare pe distanțe scurte și repetate sunt larg întrebuințate în scopul reducerii ponderale. În unele situații, ritmul de alergare poate fi cel din jogging (se consumă 700 cal/oră), cu condiția ca starea clinică a bolnavului să o permită. Distanțele parcurse cresc progresiv, timpul variind de la 5—20 minute în prima zi, până la 1—2 ore după mai multe săptămâni de antrenament. Treptat se mărește și intensitatea efortului. Deplasările scurte, în viteză pe distanțe de câteva sute de metri sunt contraindicate, întrucât sunt dăunătoare mai ales celor neobișnuiți cu mișcarea sau vârstnicilor. Se consideră că acest tip de alergare ar trebui să atingă cam 60—65% din posibilitățile maxime ale organismului, pulsul pe minut în timpul efortului sau imediat după alergare netrebuind să depășească 120—140 bătăi/min. Ședințele de pregătire fizică se repetă de 3—5 ori pe săptămână, fiind întotdeauna precedate de o bună încălzire și încheiere cu un duș cald. Unii specialiști consideră că este mai bine ca aceste ședințe terapeutice să se efectueze individual și nu colectiv, pentru a evita atmosfera de întrecere, ce ar putea duce la suprasolicitări cu implicații nedorite asupra stării de sănătate.

Excursiile pe jos ocupă un loc important în tratamentul excesului ponderal, mai ales în vacanțe. Ele nu se introduc imediat în programul de scădere în greutate, ci se instituie după o pregătire prealabilă a pacienților. În condițiile în care nu există contraindicații, excursiile reprezintă mijlocul ideal de activitate fizică, întrucât îmbină mișcarea activă cu decorul plăcut pe care-l oferă natura. Pacienții care sunt supuși la astfel de solicitări trebuie să aibă o condiție fizică corespunzătoare, căpătată prin gimnastică, plimbări și cura de teren.

Înotul este un procedeu kinoterapic foarte util pentru restabilirea greutății ideale. După o prealabilă încălzire de 10—15 minute (alergări ușoare, gimnastică), se înoată 10—20 minute cu pauze intercalate. Pe măsură ce rezistența la efort crește, se mărește durata ședinței de înot.

Practicarea jocurilor sportive (tenisul de câmp, de masă, voleiul, baschetul, handbalul, fotbalul etc.) într-un ritm moderat, pe durate nu prea mari, constituie un excelent mijloc de scădere a excesului ponderal.

Gimnastica medicală este de asemenea una dintre procedurile kinetoterapice utilizate în scopul slăbirii. Este frecvent inclusă în programele de reducere a greutății corporale, datorită faptului că exercițiile

Scanned with OKEN Scanner

de gimnastică pot fi adaptate mai ușor, mai bine și mai repede cerințelor și particularităților determinate de vârstă, gradul de obezitate și complicațiile acesteia. Mișcările se pot practica în camera bolnavului, în aer liber, pe terase, în parcuri sau în sălile de cultură fizică medicală. Programul de pregătire începe cu cele mai simple exerciții, iar după un anumit timp se introduc și altele mai complexe. Chiar în condițiile în care bolnavul este imobilizat la pat, atât timp cât starea de sănătate i-o permite, se utilizează mișcări pasive, la care se adaugă ulterior cele active, pentru a mări consumurile energetice.

În general, se ține seama ca efortul depus să fie gradat, ajungând la intensitate maximă la jumătatea lecției și minimă spre sfârșit. Fiecare exercițiu se repetă de 6—8 ori și la fiecare ședință nouă se introduc, în funcție de starea clinică prezentă, noi elemente de dificultate, în proporție de 15—20%. În scopul gradării efortului fizic se folosesc mișcări care cresc nivelul de dificultate al activității depuse (mingi medicinale, scară fixă, bare etc.). Se începe cu 2 lecții săptămânale a 30—45 minute fiecare ședință, crescând treptat cu câte o ședință în fiecare săptămână, până la 5 ședințe săptămânal a 60—75 minute fiecare. Durata lecției se ridică și ea progresiv cu câte 10—15 minute la fiecare ședință. Se pune accent pe exercițiile de gimnastică abdominală, respiratorie și articulară, folosindu-se mișcări de amplitudine mare. Se poate utiliza și bicicleta ergometrică, lucrându-se la o intensitate medie, cu accelerări maxime de 5—6 secunde (1—2 accelerări/min).

Dintre exercițiile recomandate pentru reducerea excesului de grăsime menționăm următoarele :

— Mers pe vârfuri, cu brațele întinse deasupra capului ; pas alergător în ritm vioi, cu genunchii la piept, urmat de exerciții de respirație (2 min).

— Din poziția stând depărtat cu mâinile pe șolduri : îndoirea trunchiului cu ducerea brațelor printre picioare cât mai înapoi, după care se revine la poziția inițială (se repetă de 8—10 ori).

— Din poziția stând cu mâinile pe șolduri : fandarea adâncă înainte pe piciorul stâng, cu îndoirea trunchiului înainte și așezarea palmelor pe sol, după care se revine la poziția de plecare prin aducerea piciorului dinapoi lângă cel din față. Același exercițiu se face și cu piciorul drept. Se repetă de 8 ori pentru fiecare picior.

— Stând ghemuit, cu palmele sprijinite pe sol și un picior întins înapoi ; schimbarea prin săritură a piciorului de sprijin (repetate de 10—15 ori).

— Culcat pe spate, cu brațele deasupra capului ; se ridică trunchiul în șezând, cu ducerea brațelor întinse la vârfurile picioarelor, după care se revine la poziția inițială (se repetă de 10—12 ori).

— Culcat pe spate, cu brațele întinse lateral ; se ridică ambele picioare întinse la 45°, după care se face depărtarea, apropierea și coborârea lor pe sol în ritm lent (se execută de 6—8 ori).

— Stând cu mâinile pe șolduri ; ghemuire cu sprijin pe palme, se întind picioarele înapoi prin săritură, după care se revine în poziția ghemuit cu sprijin pe palme și apoi în poziția inițială (se repetă de 10 ori).

— Culcat pe spate, cu o minge medicinală ținută între glezne ; se ridică picioarele și mâinile deasupra capului cu preluarea mingii cu mâi-

nile, după care se coboară lent picioarele, se ridică trunchiul și se duce mingea înapoi între glezne (se execută de 6—8 ori).

— Stând mult depărtat, cu brațele întinse deasupra capului și ținând în mâini o minge medicinală de 2 kg, îndoirea trunchiului cu ducerea și aruncarea mingii înapoi printre picioare (repetat de 8—10 ori).

Indiferent de activitatea fizică, practicarea ei trebuie făcută ritmic și cu o intensitate medie a mișcării. Nu sunt recomandate de la început eforturile fizice mari, bruște sau sporadice, întrucât se pot complica cu febră musculară, astenie, creșterea apetitului și sete exagerată. Febra musculară limitează continuitatea activităților sportive, care este deosebit de importantă pentru realizarea unei pierderi energetice constante. Astenia fizică contribuie și ea la limitatea duratei programului de exerciții și chiar la întreruperea acestuia. După încetarea activității trebuie atrasă atenția obezilor că setea nu se potolește cu sucuri de fructe în cantități crescute, întrucât limitează sau chiar anulează efectul binefăcător al mișcării fizice, datorită aportului caloric important pe care îl aduc.

În concluzie, tratamentul obezității nu se poate realiza în mod eficient fără kinetoterapie. Eficiența maximă a reducerii ponderale se realizează prin antrenamente zilnice, practicate toată viața.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Medicația obezității vizează negativarea bilanțului energetic. Modul de realizare a acestui deziderat diferă de la o categorie de produse farmaceutice la alta. Se intervine îndeosebi asupra scăderii ingestiei de alimente, reducerii absorbției intestinale a principiilor nutritive, lipogenezei, tulburărilor endocrine și termogenezei. Medicația obezității nu poate substitui dieta hipocalorică și efortul fizic, ea reprezentând doar un adjuvant al complexului terapeutic folosit în cura de slăbire. Administrarea ei se face doar în cazurile în care reducerea ponderală este foarte mică. Beneficiul terapeutic este însoțit de multe ori de reacții adverse, uneori greu suportabile — ceea ce face ca utilizarea ei să fie limitată.

MEDICAȚIA ANOREXIGENĂ

Medicația anorexigenă induce apariția mai rapidă a sațietății. Ea se folosește în condițiile în care bolnavii nu pot să persevereze în respectarea dietei hipocalorice, din cauza senzației exagerate de foame. În funcție de nivelul la care acționează, substanțele anorexigene se împart în anorexigene cu acțiune centrală și periferică.

Anorexigenele centrale

Prin intervenția asupra centrilor nervoși superiori ai foamei și saturației, anorexigenele centrale diminuează apetitul. Ele antrenează totodată o senzație de euforie ce creează o dispoziție psihică favorabilă micșorării prizei alimentare. Se consideră că efectul anorexigen se datorește îndeosebi unei acțiuni specifice de tip dopominergic, noradrenergic sau serotoninergic la nivel hipotalamic. Consecutiv, impulsurile

care comandă ingestia alimentară diminuează, sau senzația de saţietate apare mai repede, ceea ce determină scăderea aportului nutritiv. Este posibil să intervină şi modificarea comportamentului alimentar, ca urmare a influenţei exercitate asupra sferei psihice. Stimularea activităţii motorii (implicit a posibilităţii de creştere a efortului fizic) şi a tendinţei de creştere a metabolismului adaugă efectului anorexigen o componentă catabolică. În plus, anorexigenele centrale deprimă sensibilitatea olfactivă, ceea ce contribuie la scăderea apetitului.

Folosirea lor nu este lipsită de riscuri. Astfel, cu timpul, pentru obţinerea aceluiaşi efect este necesară creşterea continuă a dozelor, care atrage după sine posibilitatea instalării reacţiilor secundare (hipertensiune arterială, aritmii cardiace, insomnie, nervozitate, uneori halucinaţii etc.). Din aceste considerente există un acord unanim de a folosi medicamentele anorexigene pe perioade scurte de timp (câteva săptămâni) şi numai în cazul în care senzaţia de foame este chinuitoare.

Se preferă utilizarea preparatelor cu efecte de excitaţie corticală şi cardiovasculară cât mai reduse, deşi există opinia că intensitatea efectului anorexigen este proporţională cu acţiunea de stimulare a sistemului nervos adrenergic. Medicamentele se administrează cu 30 de minute înainte de masă, evitându-se folosirea lor seara, întrucât pot produce insomnie.

Anorexigenele centrale sunt contraindicate la hipertensivi, coronarieni, bolnavii cu suferinţe psihice, glaucom şi hipertiroidie, datorită pericolului de agravare a bolii. De asemenea, nu se recomandă la vârstnici. Principalele produse anorexigene cu acţiune centrală sunt prezentate în tabelul nr. 4.

TABELUL 4

Principalele anorexigene centrale

Amfetamina	Fendimetrazina	Clorfentermina	Mazindol
Metamfetamina	Benzfetamina	Clortermina	Fenfluramina
Fenmetrazina	Fentermina	Dieltilpropiona	Dextrofenfluramina

Capul de serie este reprezentat de amfetamină, la recurgerea căreia s-a apelat încă de la începutul instituirii farmacoterapiei modelatoare a apetitului. Din cauza efectelor sale secundare, în prezent nu mai este întrebuinţată în terapia obezităţii. Actualmente se folosesc îndeosebi următoarele produse: dietilpropiona, fentermina, fenfluramina şi mazindolul.

Dietilpropiona sau *Amfepramona* (Silutin, Regenon, Tenuate, Tepanil, Magrene, Modular, Notorexic) este un anorexigen cu efecte stimulante psihomotorii moderate şi efecte circulatorii simpatomimetice slabe. Ca şi în cazul amfetaminei, efectul anorexigen se datoreşte scăderii apetitului prin acţiunea asupra centrilor hipotalamici ai alimentaţiei, unde provoacă stimulare dopaminergică. Administrarea unei singure prize de 25 mg produce după 30 de minute o semnificativă scădere a poftei de mâncare — efect care se menţine 6—8 ore. În afara acţiunii

anorexigene, dietilpropiona produce și mobilizarea lipidelor din țesutul adipos, contribuind și pe această cale la reducerea ponderală. Ea poate fi folosită atât în obezitatea psihogenă, constituțională, iatrogenă (ex. prin tratament cortizonic), cât și în cea instalată cu ocazia modificărilor endocrine legate de menopauză sau pubertate. Doza obișnuită este de 25—50 mg, de 2 ori pe zi (dimineața și la prânz, cu o jumătate de oră înaintea servirii mesei). În cazul preparatelor retard se administrează 75 mg, cu 2 ore înaintea mesei de prânz. Tratamentul se face în cure de 3—8 săptămâni, separate prin pauze, pentru a evita toleranța și dependența.

Durata întrebuințării se reduce la maximum, utilizându-se cu precădere la începutul curei de slăbire și renunțând la administrare în momentul în care pacientul a aderat la dieta hipocalorică.

Rezultatele terapeutice sunt bune, constatându-se o scădere ponderală de 3—6 kg în primele 4 săptămâni, însă mult mai redusă în următoarele săptămâni (1—2 kg).

Reacțiile adverse sunt reprezentate de insomnie, nervozitate, depresie, cefalee, uscăciunea gurii, greață, tahicardie și uneori erupții alergice.

Dietilpropiona este contraindicată la persoanele cu labilitate psihică, la hipertensivi, coronarieni, hipertiroidieni, bolnavi cu glaucom, cu hipertensiune pulmonară sau tendință la dependență medicamentoasă. Nu se administrează în primul trimestru de sarcină, în perioada de alăptare și la copiii sub 12 ani. Nu se asociază cu alte anorexigene.

Fentermina (Desopimon, Linyl, Duromin, Mirapront) este un analog amfetaminic care posedă proprietăți anorexigene marcate, însoțite de efecte simpatomimetice slabe (de cinci ori mai reduse decât ale amfetaminei). În afara scăderii aportului caloric, ea contribuie (în mică măsură) la diminuarea depozitelor adipoase prin efecte lipolitice. Se recomandă la obezii cu activitate fizică redusă și tendință la depresie psihică.

Se administrează câte 25 mg, de 3 ori pe zi, înaintea meselor principale, pe o durată de maximum 2—3 luni. Întrebuințarea preparatelor retard, se face printr-o singură doză, dimineața, înaintea micului dejun.

Rezultatele terapeutice sunt bune, obezul scăzând în greutate aproximativ 9 kg, în decurs de 3 luni. Ca și în cazul Amfepramonei (dietilpropiona), reducerea ponderală este mai accentuată la începutul tratamentului și mult mai puțin evidentă spre sfârșitul curei.

Dintre efectele adverse menționăm : senzație de uscăciune a gurii, constipație, iritabilitate, insomnie.

Are aceleași contraindicații ca și dietilpropiona.

Mazindolul (Teronac, Sanorex) este un produs chimic diferit structural de amfetamină, dar cu efecte anorexigene comparabile cu aceasta. Scăderea apetitului se instalează lent, dar acțiunea este prelungită. Se administrează 2 mg după micul dejun, doza putând fi ulterior redusă la 1 mg/zi. Datorită unei acțiuni de excitație corticală, asemănătoare amfetaminelor, este contraindicat în insuficiența cardiacă, stările de agitație psihică, glaucom, ulcer gastroduodenal. Nu se administrează în insuficiența hepatică și nici în sarcină.

Dintre reacțiile adverse menționăm cefaleea, vertijul, nervozitatea, tahicardia, senzația de uscăciune a gurii, constipația.

Scanned with OKEN Scanner

Fenfluramina (Ponderax, Ponderal, Pondimin, Fenflumarine) este înrudită chimic cu amfetaminele, dar are un spectru farmacologic diferit. Efectul anorexigen este marcat, fiind produs prin stimularea centrului saţietăţii. Contribuie la reducerea stocurilor de grăsimi din ţesutul adipos atât prin accentuarea lipolizei, cât şi prin scăderea reabsorbţiei intestinale a lipidelor (inhibă acţiunea lipazei pancreatice).

La începutul tratamentului, medicamentul nu provoacă fenomene de excitaţie corticală ; dimpotrivă, are efect sedativ. Continuarea terapiei evidenţiază uneori fenomene de stimulare psihomotorie care, de regulă, sunt slabe. Efectele simpatomimetice (îndeosebi tendinţa de creştere a presiunii arteriale) lipsesc la dozele uzuale. Din aceste considerente îşi găseşte o largă întrebuinţare atât în rândul obezităţii complicate cu hipertensiune arterială, cât şi în cazurile asociate cu hiperexcitabilitate psihică. Deoarece poate da dependenţă, nu se administrează la persoanele cu labilitate psihică.

Se prescrie în doze de 60 mg/zi (20 mg×3/zi sau doză unică pentru preparatele retard), timp de 3 luni, după care se întrerupe treptat.

Dintre efectele nedorite, cele mai frecvente sunt somnolenţa, uscăciunea gurii, greaţa, diareea, polakiuria, crampele abdominale. Mai rar pot surveni cefalee, oboseală, depresie, nervozitate, insomnie, coşmaruri şi impotenţă.

Este contraindicată, la bolnavii cu glaucom, depresii, cu labilitate psihică şi cu antecedente de dependenţă medicamentoasă. Se recomandă evitarea în primul trimestru de sarcină. Asocierea cu deprimante centrale şi antihipertensive impune prudenţă, din cauza potenţării acţiunii acestora.

Dextrofenfluramina (Isomeride) este un izomer activ al fenfluraminei, dar mult mai eficace. Are activitate serotoninergică specifică şi parţial completă (eliberează serotonina şi inhibă totodată recaptarea sa). Utilizarea sa produce scăderea selectivă a aportului de alimente foarte bogate în hidraţi de carbon, diminuând astfel consumul caloric global, cu păstrarea raţiei proteice. De asemenea reduce tendinţa de supraalimentaţie în condiţii de stress. Dextrofenfluramina produce diminuarea greutăţii corporale cu 3 kg în prima lună de tratament şi cu încă 4 kg în următoarele 2 luni. Pierderea ponderală devine semnificativă din ziua a 15-a de tratament şi continuă tot timpul terapiei, până atinge un nivel de platou.

Se administrează 30 mg/zi (în două prize), timp de 3 luni. Studii experimentale efectuate cu doze duble au arătat echipotenţa rezultatelor, cu cele obţinute prin folosirea a 30 mg/zi. Dextrofenfluramina se recomandă în obezitatea psihogenă, în formele refractare la dietă, efort fizic, tratament medicamentos convenţional, în obezitatea complicată cu hipertensiune arterială, diabet zaharat.

Dintre efectele secundare, cele mai frecvent întâlnite sunt : uscăciunea gurii, greaţă, constipaţie, diaree. Nu apar tulburări de somn sau modificări ale presiunii arteriale.

Este contraindicată în cazul bolnavilor cu glaucom, antecedente depresive, alcoolism, tendinţa la abuz medicamentos, sarcină (mai ales în primele 3 luni).

Scanned with OKEN Scanner

Anorexigenele periferice

Sunt produse farmaceutice pe bază de substanțe hidrofile ex. celuloză, pectină, fibrină etc.) care după îmbibiție cu apă își măresc volumul și destind stomacul, dând senzația de saționate. Medicamentele care conțin fibrină, au în plus și calitatea de a tampona aciditatea gastrică, scăzând și pe această cale senzația de foame. Anorexigenele periferice sunt inofensive, putând fi administrate bolnavilor fără nici un fel de restricție. În plus, prin stimularea peristaltismului intestinal combat constipația — întâlnită destul de frecvent la obezi. Acțiunea acestor preparate nu este însă constantă. Obținerea saționării este mai redusă față de anorexigenele centrale. Ele nu satisfac nevoia psihică de a mânca pe care o resimt cei mai mulți obezi și adesea produc destul de rapid o senzație dezagreabilă de apăsare epigastrică și dezgust, limitând astfel întrebuințarea lor. În practica medicală se folosesc o gamă destul de largă de produse de acest gen. Prezentăm în continuare pe cele mai frecvent utilizate.

Carrûganul este o asociere de acid tartric și lactabumină. Se administrează în doză de o linguriță la un pahar cu lapte, de 2—3 ori pe zi.

Carraghenatul de sodiu este un extract de alge, care din punct de vedere chimic corespunde unor lanțuri de nuclei galactozici, la care sunt atașate grupări sulfurice. Substanța este folosită sub formă de tablete care conțin 0,60 g lapte ecremat, pudră și 0,10 g carraghenat de sodiu amestecat cu un excipient neutru aromatizat cu mentă. Produsul nu este toxic. Se pot folosi până la 25 tablete pe zi. Aportul caloric este minim (3 cal/tb).

Pseudophage este un poliozid de acid β-polimanuronic care se prescrie înaintea meselor principale sau oricând în cursul zilei, după care senzația de foame dispare foarte rapid.

Fucapanul este un derivat al celulozei care se administrează în cantitate de o lingură la un pahar cu apă, în care se lasă 2 minute. Prin distensia stomacului provoacă senzația de saționate care durează 3—4 ore. Doza se repetă de mai multe ori pe zi.

În afara medicamentelor menționate, se mai întrebuințează Cellucon și Celevac (produse pe bază de metil-celuloză), Nistim (amestec de celuloză microcristalină și metilceluloză), Decorpa (preparat pe bază de mucilagii), Nestargelul (extras din făina de roșcove), Pektin (produs pe bază de pectină) etc.

În țara noastră s-a folosit Gastrofibranul — produs realizat din fibrină extrasă din sângele bovin.

Anorexigenele periferice se pot asocia celor cu acțiune centrală, permițând diminuarea dozelor acestora din urmă.

Medicamente care interferează cu absorbția intestinală

Valoarea practică a acestei medicații este mult mai redusă, comparativ cu cea a anorexigenelor. Se urmărește îndeosebi folosirea de produse farmaceutice care să reducă absorbția glucidelor și lipidelor.

Biguanidele par a fi cel mai mult acceptate. Acest lucru se datorește faptului că scad absorbția intestinală a glucidelor (mai lipoformatoare ca grăsimile) și diminuează hiperinsulinismul postabsorbtiv (se scade astfel apetitul și procesul de stocare lipidică). În plus, prezența diareei (efect secundar posibil prin utilizarea de dimetilbiguanide)

contribuie la diminuarea asimilării calorice prin perturbarea resorbției intestinale.

Biguanidele produc o scădere ponderală moderată în primele 3 luni de tratament, ameliorează toleranța la glucoză și scad nivelul lipoproteinelor plasmatice.

La noi în țară se utilizează Meguanul 0,5 g, de 3 ori pe zi sau Silubinul retard 100 mg × 2 ori/zi. Tratamentul este de durată, doza adaptându-se în funcție de necesități. Datorită faptului că biguanidele cresc riscul acidozei lactice, cu atât mai mult cu cât dieta hipocalorică este mai restrictivă, prescripția biguanidelor se limitează predominant la cazurile de obezitate cu diabet zaharat.

Colestiramina (Cholestyramin, Questran, Quemid) este un medicament neabsorbabil care, prin legarea acizilor biliari în intestin, limitează absorbția grăsimilor alimentare și implicit aportul caloric. Deși crește excreția fecală a lipidelor, dozajul necesar pentru a aduce un substanțial aport la scăderea ponderală este clinic inacceptabil. Întrebuințarea sa poate fi concentrată asupra corecției hipercolesterolemiei, asociată frecvent obezității.

Dietilamino-dextran (DEAE-D) are o acțiune similară colestiraminei. Întrebuințarea sa are însă un caracter experimental.

Tetrahidrolipstatin este un inhibitor selectiv al lipazei pancreatice. Administrarea sa limitează digestia grăsimilor alimentare, care se elimină astfel în cantități crescute prin materiile fecale. Prezența diareei, a disconfortului abdominal și flatulenței reprezintă principalele reacții adverse care se răsfrâng asupra întrebuințării acestui medicament.

MEDICAȚIA TERMOGENĂ

Aceste medicamente produc pierderea de energie prin creșterea producției de căldură peste necesitățile organismului. Principalele substanțe termogenetice sunt redate în tabelul 5.

TABELUL 5

Principalele substanțe termogene

tiroxina sau triiodotironina
efedrina
metilxantinele
beta-agoniști atipici
antagoniști alfa-2-adrenergici

Triiodotironina și *tiroxina* au fost folosite în trecut fără discernământ în tratamentul obezității. Deși se constată o reducere ponderală evidentă, prezența consecințelor negative asupra stării de sănătate au făcut ca această medicație să se prescrie doar în cazurile de obezitate cauzate sau complicate cu hipotiroidism.

Motivele limitării prescripției terapeutice sunt multiple. În primul rând, scăderea ponderală se realizează predominant pe seama reducerii

Scanned with OKEN Scanner

masei de țesut slab și în mai mică măsură prin diminuarea rezervelor adipoase. Concomitent se obține o creștere a catabolismului proteic, cu negativarea balanței azotate. Prin supresia asupra secreției endocrine, administrarea dozelor fiziologice de hormoni tiroidieni duce, în cazul întreruperii medicației, la hipotiroidism asociat unei tendințe de creștere rapidă în greutate. De asemenea, prin supradozaj (ușor de atins în condiții terapeutice, dată fiind individualitatea răspunsului la tratamentul hormonal) apar insomnii, nervozitate, tremurături, tahiaritmii, hipertensiune arterială, accidente coronariene în cazul preexistenței cardiopatiei ischemice (T_3, T_4 în exces cresc consumul de oxigen al țesuturilor, putând induce chiar un infarct de miocard).

Din aceste considerente, medicația tiroidiană este contraindicată în boala coronariană ischemică, la cei cu labilitate psihică, afecțiuni cardiace decompensate, sau hipertensiune arterială. Triiodotironina (Tiroton) se găsește sub formă de comprimate de 20 μg, din care se dau câte trei comprimate pe zi. Tiroxina se prescrie în doze de 1,0—1,2 mg/zi. Conduita tratamentului este impusă de răspunsul și toleranța organismului.

Efedrina este un alcaloid simpatomimetic cu un pronunțat efect termogenetic. Administrată în doze de 60 mg/zi, timp de 3 luni, produce în medie o reducere ponderală de 5,5 kg. Nu se prescrie când obezii prezintă cardiopatie ischemică (efedrina crește consumul de oxigen) sau hipertensiune arterială. Dintre reacțiile sale adverse menționăm insomnia, cefaleea, tremurăturile extremităților, tahiaritmiile, disuria, iar uneori grețuri, vărsături, anorexie. Din cauza efectelor secundare, sunt autori care nu subscriu la folosirea efedrinei în terapia obezității.

Metilxantinele pot fi utile în asociație cu efedrina în creșterea cheltuielilor energetice ale organismului. Întrebuințarea lor în cura de slăbire are mai mult un caracter experimental.

Beta-agoniștii atipici cuprind o gamă largă de produși introdusă relativ recent în arsenalul terapeutic al obezității (BRL 26830 A; Ro 40-2148; ICI — 198157). Folosirea lor, care are încă aplicație experimentală, dă rezultate încurajatoare. Se pare că aceste substanțe stimulează termogeneza celulelor adipoase brune. Asociat dietei hipocalorice, produce o marcată scădere ponderală. Tremurăturile sunt, aparent, principalele reacții nedorite pe care pot să le dea beta-agoniștii atipici. Ele sunt însă minore în cazul folosirii ICI-198157.

Antagoniștii alfa-2-adrenergici măresc termogeneza și lipoliza atât printr-o blocadă a receptorilor alfa-2-adrenergici antilipolitici de la nivelul celulelor adipoase, cât și printr-o activare a sistemului nervos simpatic. Rezultatele obținute sunt bune, dar au un caracter experimental, neintrând încă în practica medicală. Dintre substanțele cuprinse în această grupă de medicamente menționăm: SKF 86,466 și RP 55462.

SUBSTANȚE CARE MODIFICĂ METABOLISMUL LIPIDIC

In terapia obezității s-au încercat o serie de substanțe care intervin în procesul de reducere a lipogenezei sau de stimulare a lipolizei. Utilizarea lor terapeutică nu a căpătat încă un caracter practic, fie datorită rezultatelor neconcludente, fie datorită obținerii dificile a acestor substanțe.

Scanned with OKEN Scanner

Din cadrul blocantelor lipogenezei menționăm hidroxicitratul și dehidroepiandrosteronul (DHEA). Primul inhibă sinteza de acizi grași, având totodată un efect anorexigen important. DHEA inhibă glucozo-6-fosfatdehidrogeneza și, implicit, reduce biosinteza lipidică.

Dintre agenții lipolitici menționăm factorul mobilizator al lipidelor (FMS), aldehidele și gonadotrofina corionică umană.

FMS (fat mobilising substance) constituie primul produs farmaceutic cu acțiune patogenică în obezitate, intervenind direct în reglarea unor perturbări metabolice ce facilitează constituirea stocurilor adipoase. El este produs de organismul uman, fiind secretat prin urină. La persoanele obeze, cantitățile excretate sunt mai reduse față de cele găsite la subiecții normoponderali. Administrarea sa în doze de 25—100 mg pe zi contribuie la reducerea în greutate. Se pare că efectul este datorat nu numai mobilizării lipidelor stocate, ci și instalării unui grad de anorexie. Principalul inconvenient în folosirea terapeutică este dificultatea obținerii sale.

Aldehidele stimulează lipoliza probabil prin scăderea respirației celulare și inhibiția consecutivă a disponibilității de energie în țesutul adipos. Ele inhibă oxidarea piruvatului și interferează cu lanțul transportor de energie sau de electroni din mitocondriile adipocitelor, determinând eliberarea unor cantități sporite de lactat. Totodată se constată reducerea consumului local de glucoză. Pentru obținerea unor rezultate în practica medicală sunt necesare încă studii experimentale.

Gonadotrofina corionică umană, administrată concomitent cu regimul hipocaloric reprezintă, după un grup restrâns de autori, un factor adjuvant în tratamentul obezității. Se pare însă că rezultatele sunt ineficace.

RESTABILIREA ECHILIBRULUI ENDOCRIN

O parte din cazurile de obezitate sunt datorate instalării tulburărilor endocrine. În afară de hipotiroidie (tratamentul a fost expus la medicația termogenetică), creșterea depozitelor adipoase se realizează pe seama hiperinsulinismului, hipercorticismului și hipogonadismului.

Hiperinsulinismul apare mai frecvent prin supradozarea insulinică la bolnavii cu diabet zaharat, în insulinoame și în formele reactive de hipoglicemie, prin stimularea exagerată a sistemului nervos vegetativ. În primul caz, reducerea dozelor de insulină, în condițiile menținerii echilibrului metabolic, restabilește relativ rapid greutatea corporală la parametrii apropiați de standardele optime.

Insulinoamele se tratează pe cale chirurgicală sau medicală. Intervenția operatorie ridică mai multe probleme, uneori nu tocmai ușor de soluționat. Cea mai dificilă este localizarea tumorii urmată de intervenția chirurgicală propriu-zisă. Dacă îndepărtarea chirurgicală a fost posibilă, boala se consideră a fi vindecată. În caz contrar, se apelează la tratamentul medicamentos. Se întrebuințează îndeosebi Diazoxidul sau Fenitoinul. Celelalte produse farmaceutice cu efect insulinopriv sunt prescrise în formele maligne ale insulinoamelor, situație în care problemele terapeutice capătă altă prioritate. *Diazoxidul* inhibă secreția insulinică. El se administrează în cantitate de 3—8 mg/kg corp/zi,

Scanned with OKEN Scanner

administrat în 2—3 prize. Dintre reacțiile sale adverse menționăm retenția hidrosalină (necesită asocierea cu diureticele tiazidice), iritarea tractului gastrointestinal, trompocitopenia, neutropenia, hipertensiunea portală și hirsutismul.

Fenitoinul scade, de asemenea, secreția insulinică. Se administrează în doze de 300—600 mg/zi. Acțiunea sa este mai puțin intensă, comparativ cu a Diazoxidului.

Hiperinsulinismul din hipoglicemiile reactive poate fi combătut prin folosirea Diazoxidului în doze de 50—100 mg/zi. Efectul este întărit prin asocierea psihoterapiei și dietei corespunzătoare.

Hipercorticismul beneficiază de tratament chirurgical, medicamentos, izotopic sau de iradierea externă, în funcție de forma de boală, de vârsta bolnavului și gravitatea complicațiilor. Formele iatrogene, induse prin administrarea în scop terapeutic de cortizon în doze mari, impun reducerea medicației în mod gradat de-a lungul a mai multor săptămâni sau chiar luni. Se evită în acest mod instalarea sindromului de privare cortizonică, manifest prin febră și arterită generalizată. Simultan se încearcă compensarea efectului antiinflamator al corticoterapiei cu produși nesteroidici.

În hipercorticismul corticosuprarenal de cauză tumorală se indică tratamentul chirurgical. În formele inoperabile se folosește produsul farmaceutic Mitotane, care este un agent citotoxic cu acțiune specifică la nivelul zonei fasciculate. Are o toxicitate crescută, motiv pentru care toleranța sa este diminuată, producând greață și vomismente. Se prescrie în doze de 2—16 g/zi. Efectul său asupra tumorii este tranzitoriu. Dozajul și reacțiile adverse pot fi diminuate prin administrarea concomitentă a aminoglutethimidei — produs ce inhibă biosinteza hormonală la nivel corticosuprarenal.

În hiperplazia bilaterală suprarenală prin exces de ACTH endogen, terapia se adresează atât nivelului hipofizar, cât și celui suprarenal. Suprarenalectomia bilaterală totală în doi timpi este urmată de rezultate bune, anulând producția exagerată de cortizol. Intervenția se face sub tratament cortizonic masiv, urmată de suplinirea gluco- și mineralocorticoizilor, conform schemei de tratament din boala Addison. Asupra nivelului hipofizar se intervine prin iradiere externă cu röentgenterapie convențională sau prin folosirea de substanțe izotopice. Ca terapie de însoțire se folosesc inhibitori corticosuprarenali Cametyrapone (250—750 mg, de 2—3 ori pe zi) și/sau Aminoglutethimide (250 mg × 3/zi). O achiziție recentă este Ciproheptadina, antagonist de serotonină și histamină care, printr-un mecanism incomplet elucidat, scade hipertonia axei hipotalamo-hipofizare. Sunt necesare 3—6 luni de tratament, în doze de 20—30 mg/zi, luate în mai multe prize. Pare a fi tratamentul indicat bolnavilor care, datorită stării biologice precare, nu pot suporta intervenția chirurgicală sau durata iradierii hipofizare.

Hipogonadismul beneficiază de tratament etiologic (când este cazul) și de substituția cu hormoni gonadici izosexuali.

LAXATIVELE

Întrebuințarea laxativelor în terapia obezității a fost susținută în ideea păstrării plăcerii de a mânca a obezului, în condițiile inducerii unui peristaltism intestinal accelerat, cu absorbție secundară redusă a

principiilor nutritive. Aderarea la această terapie trebuie combătută, datorită numeroaselor efecte adverse (unele dintre ele foarte grave), secundare utilizării îndelungate a laxativelor. Ele pot fi prescrise doar intermitent, la persoanele cu constipație cronică (frecvent asociată obezității), pentru a restabili tranzitul intestinal normal și a combate tendința de mascare a reducerii ponderale prin acumularea bolului fecal.

MEDICAȚIA DIURETICĂ

Utilizarea diureticelor în terapia obezității are justificare numai în eventualitatea prezenței retenției hidrosaline sau a hipertensiunii arteriale. Indicația de elecție a salureticelor o reprezintă obezitatea „hidrolipopexică", care constituie o formă particulară de retenție hidrosalină. Ea se întâlnește la femei și este datorată tulburărilor de secreție estrogenică. În această situație se prescriu tiazide în cure scurte. În restul cazurilor, recomandarea diureticelor se pare că este nu numai inutilă, dar chiar și periculoasă prin dezechilibrele hidroelectrolitice pe care le poate antrena.

S-a constatat că hidratarea globală a obezilor este inferioară persoanelor normoponderale, ceea ce face inadecvată forțarea medicamentoasă a diurezei. Totuși, în condițiile în care există o rezistență la scăderea în greutate, unii autori recomandă pentru o perioadă scurtă de timp administrarea de diuretice, în ideea de a reduce curba ponderală și a insufla un plus de speranță pacientului în eforturile sale de a slăbi. Dacă diureticele dau satisfacție imediată în cura de slăbire, bilanțul pe durată mai lungă nu înregistrează un avantaj deosebit, putând apare în schimb unele consecințe negative ale terapiei prelungite cu saluretice.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical al obezității se adresează cazurilor cu exces ponderal impresionant, la care celelalte măsuri terapeutice s-au dovedit ineficiente. Prin tehnicile folosite se urmărește inducerea hipofagiei asociată malabsorbției, prevenirea consumului alimentar abuziv sau îndepărtarea depozitelor uriașe de țesut adipos. Intervențiile operatorii se adresează, în funcție de scopul urmărit, diferitelor segmente ale tubului digestiv sau, direct, stocului de grăsimi debordante.

În ordinea cronologică a introducerii lor în terapia obezității, s-au folosit : „by-pass"-ul intestinal, „by-pass"-ul gastric, gastroplastia, balonul intragastric, vagotomia, ligatura maxilarelor, lipectomia și aspirația instrumentală a lipidelor din stocurile existente.

„BY-PASS"-ul INTESTINAL

Această intervenție operatorie are drept scop realizarea chirurgicală a unui sindrom de malabsorbție, astfel încât o mare parte din produsele alimentare consumate să fie eliminate și numai o mică cantitate să fie asimilată. Totodată, prin inducerea unui număr crescut de scaune diareice (consecință a tulburărilor de absorbție) se limitează și consumul caloric, pentru a evita efectele neplăcute ale diareei. Prin ambele mecanisme se scade energia de aport.

Scanned with OKEN Scanner

Metoda a stârnit un entuziasm deosebit la început. Succesul terapeutic a fost însă umbrit de instalarea unor redutabile complicații metabolice și intestinale. Din aceste considerente, în prezent scurtcircuitarea intestinală se prescrie doar în obezitățile monstruoase, rezistente la tratamentele dietetice riguros respectate și controlate și care prin impresionantul surplus ponderal transformă pacientul într-un infirm.

Criteriile care stau la baza selectării bolnavilor în vederea intervenției chirurgicale sunt prezentate în tabelul 6:

TABELUL 6

Criterii de selecție a obezilor pentru „by-pass"-ul intestinal

- Câștig ponderal de 100% sau cu 45 kg peste greutatea ideală în ultimii doi ani.
- Vârsta bolnavului cuprinsă între 18—50 ani.
- Încercări de tratament dietetic nereușit.
- Absența unei endocrinopatii tratabile.
- Prezența unei stabilități psihice.
- Acceptiunea bolnavilor să fie fermă, atât referitor la scurtcircuitare, cât și la eventualele complicații ulterioare.
- Absența bolii cardiace ischemice, insuficienței renale sau hepatice, enteritei acute sau cronice.

Bolnavul trebuie supus unor investigații de rutină, atât pre- cât și postoperator, pentru a depista din timp eventualele complicații survenite în urma actului chirurgical, prin carența de substanțe indispensabile (tabelul 7).

TABELUL 7

Investigații preoperatorii în obezitate

hemoleucogramă
indice de protrombină
concentrația sangvină a folaților și vitaminei B_{12}
ionogramă sangvină (sodiu, potasiu, calciu, magneziu)
uree, creatinină sangvină
electroforeză
bilirubină
transaminaze
fosfataza alcalină
sideremie
capacitatea de legare a fierului
colesterolemia, trigliceridemia
cortizolemia
toleranța la glucoză
captarea T_3, T_4
potasiul total din organism
electrocardiograma
radiografia craniană

Tehnicile operatorii sunt variate, ele urmărind scurtcircuitarea unor zone cât mai mari din intestin. Cu cât zona exclusă este mai întinsă, cu atât reducerea ponderală este mai importantă, dar și riscul complicațiilor metabolice mai mare. Se consideră că păstrarea unui segment intestinal de 50 cm este suficientă pentru digestia și absorbția principiilor nutritive compatibile cu un echilibru biologic relativ bun.

Primele încercări operatorii au fost de scurtcircuitare jejuno-colică. Din cauza consecințelor negative asupra stării de sănătate, metoda a fost complet abandonată.

In prezent se folosesc, limitat, „by-pass"-ul jejunoileal și colecisto-jejunostomia.

În prima situație, cea mai comună procedură constă în îndepărtarea segmentului intestinal aflat la 36 cm sub ligamentul lui Treitz, până la 4 cm de valvula ileocecală. Continuitatea intestinală se asigură prin anastomoza termino-terminală între bonturile restante. Segmentul exclus se anastomozează la colonul ascendent.

Colecistojejunostomia folosește anastomoza segmentului intestinal exclus la vezicula biliară.

După obținerea scurtcircuitării intestinale se scade în greutate în mod substanțial, atingându-se în medie în primul an de la intervenție o pierdere ponderală de 30—40 kg. Sunt citate cazuri când s-a slăbit în aceeași perioadă 140 kg. În afara reducerii greutății corporale, „by-pass"-ul intestinal are și alte efecte favorabile : normalizarea spectrului lipidic și lipoproteic, ameliorarea toleranței la glucide, îmbunătățirea funcției pulmonare, creșterea gradului de mobilizare osteoarticulară și scăderea tensiunii arteriale.

Pe cât de spectaculoasă este scăderea ponderală și ameliorarea metabolică, pe atât de mare este numărul și frecvența complicațiilor postoperatorii. Acestea creează probleme dificile de îngrijire atât chirurgului, cât și internistului sau specialistului în nutriție. Cele mai importante sunt redate în tabelul 8 :

TABELUL 8

Complicațiile by-pass-ului jejuno-ileal

Mortalitate 5%		Morbiditate 60—70%	
Afectare hepatică	30%	Diaree	100%
Insuficiență renală	10%	Enterită	20—50%
Infecții	2—5%	Afectare anorectală	50%
Pancreatită	1%	Dureri articulare	50%
Depleție electrolitică	50%	Colelitiază	10%
Litiază renală	5—20%	Dilatația toxică a intestinului	10—20%
Poliartralgii	10—15%	Malnutriție	80%
Căderea părului	3,5%	Deficit vitaminic	80%
Anemie	2,3%	Obstrucție intestinală	5%

Leziunile hepatocelulare constituie una dintre cele mai severe complicații ale scurtcircuitării intestinale. Prin lipsa absorbției unor aminoacizi esențiali și prin negativarea balanței azotate se reduce capacita-

tea de sinteză hepatică a lipoproteinelor și, implicit, posibilitatea mobilizării lipidelor elaborate la acest nivel. Se accentuează astfel steatoza hepatică preexistentă de obicei intervenției chirurgicale.

Pe de altă parte, deficitul de acizi grași esențiali poate duce la alterări ale membranei lizozomale și ulterior a integrității celulare. Acestui fenomen i se adaugă formarea excesivă în colon a acidului litocolic și absorbția sa crescută. De asemenea, se asociază și absorbția unor produși toxici bacterieni.

Efectul cumulat al proceselor menționate duce la leziuni toxice ale ficatului, care pot merge până la instalarea cirozei hepatice sau a degenerescenței grase acute.

Litiaza renală apare la 5—20% din bolnavii supuși „by-pass"-ului intestinal și este de natură oxalică. Formarea sa este corelată cu scăderea capacității de absorbție a calciului ce formează săpunuri cu acizi grași neabsorbabili. Reducerea disponibilității ionilor de calciu în intestin diminuează posibilitatea legării oxalaților, a căror absorbție apare astfel crescută. Accentuarea eliminării lor renale facilitează riscul litogenezei.

Durerile articulare, simulând adesea poliartrita reumatoidă, apar la un număr important de cazuri. Ele au un caracter pasager. Posibil că instalarea lor este cauzată de resorbția antigenelor microbiene din intestinul scurtcircuitat.

Anemia macrocitară se constată într-un număr mai redus de cazuri decât în situația primelor tehnici de scurtcircuitare intestinală. Explicația este datorată păstrării unui segment din ileonul terminal. Totuși, datorită unui deficit relativ de vitamina B_{12}, acid folic și de fier, prezența anemiei poate fi întâlnită în „by-pass"-ul jejuno-ileal.

Infecțiile locale (la nivelul plăgii operatorii) sau generalizate (tuberculoză pulmonară, endocardită bacteriană, septicemii etc.) sunt favorizate de denutriția proteică, deficitul vitaminic și mineral.

Diareea este prezentă în toate cazurile (3—5 scaune/zi) și poate fi uneori excesivă (15—20 scaune/zi), atât imediat postoperator, cât și la distanță. În această ultimă situație, ea antrenează grave deficite nutriționale și hidroelectrolitice, motiv pentru care este necesară intervenția medicamentoasă (Difenoxilat-limotil 5 mg/zi, Codeină fosforică) sau chiar reintervenția chirurgicală.

Prevenirea complicațiilor „by-pass"-ului jejunoileal poate fi parțial realizată prin selecționarea corectă a pacienților și alegerea celei mai bune tehnici chirurgicale adaptate fiecărui bolnav în parte.

CHIRURGIA GASTRICĂ

Intervențiile chirurgicale pe stomac în scopul reducerii ponderale sunt concentrate asupra a două tipuri de acte operatorii : „by-pass"-ul gastric și gastroplastia.

„By-pass"-ul *gastric* se realizează sub forma gastrojejunotomiei cu ansă în „Y". Slăbirea se obține predominent prin inducerea malabsorbției.

Gastroplastia urmărește crearea unei cavități gastrice limitate cu un volum de aproximativ de 50 de ml care să nu întrerupă traiectul gastrointestinal și să nu modifice digestia normală a alimentelor. Ea intervine în cura de slăbire prin micșorarea cantității de produse nutritive ce pot fi consumate la o masă, întrucât apare rapid senzația de sațietate. Pentru a putea conserva suturile mecanice și a împiedica ruptura acestora, toți pacienții trebuie să urmeze un regim alimentar strict care să nu depășească volume mici de lichide, cel puțin 8 săptămâni postoperator. Se trece ulterior în mod progresiv la consumul de alimente solide, de asemenea luate în prize mici.

Respectarea alimentării în trepte este mult mai ușor de ținut atunci când există îndrumare nutriționistă. În practică, se recurge la pregătirea pre- și postoperatorie, atât a bolnavului cât și a familiei sale de către dietetician. Se recomandă consumul a 3—5 mese mici pe zi, evitându-se aportul crescut de fibre alimentare, de produse bogate în grăsimi și de alimente condimentate. Bolnavii trebuie educați să mănânce încet, să mestece meticulos și să învețe să recunoască timpuriu senzația de plinătate gastrică, moment în care să-și întrerupă alimentația. Dacă aportul de alimente sau lichide este consumat prea rapid pot apărea dureri epigastrice însoțite de vomismente, iar uneori chiar ruptura liniilor de sutură mecanică.

Selectarea pacienților pentru chirurgia gastrică se face după aceleași criterii ca și în cazul scurtcircuitării jejuno-ileale, deși datorită efectelor secundare mai reduse, indicațiile pot fi mai largi.

În urma actului operator se obține după un an o pierdere ponderală de aproximativ 30 kg. Deși „by-pass"-ul intestinal este mai ușor de efectuat decât intervențiile asupra stomacului, acestea din urmă se preferă din cauza avantajelor cel puțin imediate pe care le oferă. Cu toate acestea, în cadrul „by-pass"-ului gastric sau a gastroplastiei apar o serie de complicații postoperatorii, uneori de o gravitate extremă (tabelul 9).

TABELUL 9

Complicațiile gastroplastiei și a by-pass-ului gastric

Mortalitate 5%.		Morbiditate 33%
Precoce	— Insuficiență respiratorie Peritonită Embolism pulmonar	Greață, vomismente 10—30% Fistule 10<% Dehiscența suturii mecanice 5—15%
Tardivă	— Moarte subită asociată cu infiltrație grasă severă a ficatului	Ulcer peptic 2,5% Perforație 3% Atelectazie 4% Malnutriție 2% Infecția plăgii 10% Hernie 6% Colelitiază 2—6%

BALONUL INTRAGASTRIC

Ocuparea permanentă a unei porțiuni din cavitatea gastrică cu un balon neabsorbabil creează premisele instalării mai rapide a senzației de saţietate. Primele încercări s-au făcut cu un balon gonflabil din latex (introdus în stomac pe cale gastroscopică și ulterior umflat cu aer sau umplut cu apă sterilă la o capacitate de 500 ml). Rezultatele inițiale au fost lipsite de succes pe termen lung, întrucât după aproximativ 7—21 de zile de la inserție există tendința de dezumflare. Scăderea ponderală este cuprinsă între 0,8—1,3 kg/săptămână.

În prezent, rezultate mult mai promițătoare se obțin folosind baloane de silicon, a căror degradare se produce de-abia după 3—6 luni. Ele sunt introduse dezumflate în stomac și apoi aduse la un volum de 500 ml, prin umflare cu apă sterilă sau dextran. După ce s-a atins greutatea urmărită, se elimină lichidul din balon, iar scheletul de silicon este apoi scos pe cale esofagiană sau îndepărtat pe cale intestinală.

VAGOTOMIA

Vagotomia tronculară bilaterală subdiafragmatică este una dintre metodele chirurgicale recent folosite în terapia obezității. Prin denervarea extrinsecă a stomacului se reduce secreția acidă gastrică și se diminuează senzația de foame. Rezultatele obținute în cura de slăbire au dat rezultate favorabile.

LIGATURA MAXILARELOR

Această metodă reprezintă un procedeu chirurgical simplu și eficient îndreptat spre limitarea aportului alimentar la bolnavii cu obezitate severă. Metodele folosite au la bază principiile operatorii întrebuințate în imobilizarea maxilarelor după fractura acestora.

Educând pacienții să frecventeze cu regularitate controlul dentar și să-și mențină un bun standard de igienă bucală, în cursul ligaturii maxilarelor apar puține probleme dentare sau complicații. Metoda permite doar o alimentație lichidă, a cărei compoziție este bazată pe lapte, supe, sucuri de fructe și legume. Conținutul este aspirat printre dinți sau printr-un pai inserat într-un orificiu al lucrării dentare. El aduce un aport caloric de aproximativ 800 de calorii și necesită suplimentarea cu vitamine și fier. Scăderea ponderală este bună, în 9 luni pierzându-se aproximativ 50 kg.

Din punctul de vedere al adaptării la acest procedeu chirurgical, primele 2—3 zile sunt cel mai greu de suportat. Bolnavii acuză disconfort accentuat, devin anxioși și prezintă tulburări de vorbire. După această perioadă ei devin capabili să-și reia vorbirea normală.

Toți pacienții cu imobilizarea chirurgicală a maxilarelor trebuie instruiți în cazul apariției vomismentelor. În astfel de situații ei se întind cu capul ușor aplecat înainte, permițând lichidului de vomă să iasă pe gură și pe nări. De asemenea, bolnavii trebuie să poarte asu-

Scanned with OKEN Scanner

pra lor foarfece prin care să poată tăia, în caz de urgență, sârmele ligaturii.

Deși posedă o serie de avantaje față de celelalte tehnici chirurgicale (simplu de efectuat, ușor de renunțat, reduse fenomene secundare), întrebuințarea sa practică o face destul de respingătoare. Menționăm totodată deficitul nutrițional pe care îl aduce. Pentru a preveni recâștigarea în greutate după îndepărtarea ligaturii maxilarelor, atunci când scopul a fost atins, se poate fixa strâns în jurul taliei o sfoară cu un buton de plastic în dreptul regiunii ombilicale. Dacă pacientul are tendința de a lua în greutate, creșterea presiunii asupra sforii și butonului de plastic — resimțită neplăcut de către bolnav — îl atenționează asupra necesității de a-și reduce aportul caloric.

LIPECTOMIA

Lipectomia reprezintă o modalitate chirurgicală de îndepărtare a unei părți din țesutul gras. Operația se practică în scop estetic la nivelul abdomenului, brațelor, coapselor și sânilor.

Cea mai frecventă intervenție este cea care se aplică șorțului de grăsime abdominală (apronectomie). Deși se pot îndepărta 5—8 kg de țesut adipos sau chiar mai mult, procedura nu influențează problema fundamentală a obezității, iar grăsimea îndepărtată reprezintă doar un procent mic din excesul ponderal. Totuși, se poate obține un efect benefic din punct de vedere psihologic, bolnavul observând după operație ameliorarea aspectului lui estetic. Aceasta contribuie la creșterea aderenței sale față de regimul hipocaloric. În plus, se mărește posibilitatea de a face efort fizic, accentuându-se astfel pierderea în greutate.

Nu este de neglijat nici efectul favorabil al lipectomiei asupra structurilor articulare, prin îndepărtarea unor poziții vicioase ale coloanei care, cu timpul, pot deveni ireversibile. Intervenția chirurgicală se realizează după o perioadă de câteva luni sau un an de oprire a creșterii în greutate. Stabilizarea curbei ponderale este necesară, întrucât postoperator, prin reîngrășare pot apare tensiuni la nivelul punctelor de sutură. Intervenția chirurgicală este însoțită de pericole imediate (hemoragii, infecții ale plăgii operatorii) sau tardive (simfize dureroase), mai ales după o eventuală recâștigare ponderală.

ASPIRAȚIA GRĂSIMILOR

Ideea aspirării unor depozite adipoase din regiunile subcutanate s-a impus mai ales din considerente estetice. Pe lângă aceasta, se realizează însă și o apreciabilă reducere a stocurilor de grăsime existente. Se introduce un cateter la nivelul regiunii interesate și se injectează soluție de hialuronidază. Cateterul este inserat subcutanat și este atașat la un aparat de aspirație foarte puternic. Se pot extrage grăsimile de pe suprafețe mari.

Metoda nu este lipsită de riscuri, putându-se instala uneori embolismul gras.

Scanned with OKEN Scanner

CURA HIDROMINERALĂ

Cura hidrominerală este o modalitate terapeutică ce poate fi folosită cu bune rezultate în reducerea excesului de grăsime corporală. Asociată celorlalte metode de slăbire, ea le mărește potențialul terapeutic și scurtează durata atingerii nivelului ponderal propus.

Modalitățile prin care cura hidrominerală intervine în scăderea în greutate sunt numeroase. Un prim mecanism îl constituie accelerarea pasajului intestinal al alimentelor. Prin aceasta, o parte mai mare din valoarea calorică a produselor nutritive rămâne neabsorbită, ducând la spolierea aportului energetic al organismului. În aceste condiții, pentru asigurarea bunei desfășurări a funcțiilor sale, corpul omenesc apelează la consumul resurselor lipidice din depozitele adipoase, ceea ce se soldează cu reducerea ponderală.

Creșterea tranzitului intestinal se realizează pe de o parte prin asigurarea unui aport hidric suplimentar (destinde conținutul intestinal și stimulează contractilitatea tubului digestiv), iar, pe de altă parte, prin interferența cu o serie de factori nervoși și biochimici. În plus, prin umplerea stomacului cu cantități ceva mai mari de ape minerale se creează o senzație de sațietate, care este cu atât mai evidentă cu cât se folosesc ape ce limitează secreția gastrică (apele de la izvorul Olănești-12, Olănești — sonda A, Herculane — izvorul Diana-1, Bușteni — apa sondelor 2 și 3, Herculane — izvorul Hercule, Slănic Moldova — izvoarele 1, 1-bis etc.).

Sucul gastric având un caracter acid, constituie unul dintre factorii care declanșează senzația de foame. Reducerea volumului său secretor diminuează apetitul și, implicit, consumul de calorii. Menționăm că acest fenomen este de mai mică importanță față de creșterea tranzitului intestinal, care constituie de fapt principala modalitate prin care cura hidrominerală intervine în procesul de slăbire. De asemenea, prin combaterea constipației (frecventă la obezi) se contribuie în plus la reducerea ponderală.

În practica medicală sunt utilizate apele minerale bicarbonatate și clorurate. Cele bicarbonatate își bazează acțiunea pe însuși faptul că acțiunea peristaltică intestinală presupune existența unui mediu ușor alcalin (secrețiile digestive pancreatice, intestinale și biliare sunt alcaline). Consumul lor, prin faptul că asigură un plus de alcalinitate, mărește viteza de evacuare a alimentelor. Totodată, pe lângă mecanismul menționat, se pare că intervin și ionii de calciu (asociați adesea apelor bicarbonatate) care amplifică peristaltica intestinală.

Pe de altă parte, instituirea la obezi a regimurilor alimentare hipocalorice favorizează creșterea acidității lichidelor extracelulare. Deși organismul deține posibilitatea de a neutraliza până la un anumit nivel orice modificare a echilibrului acidobazic, consumul de ape bicarbonatate înlesnește neutralizarea acidității umorale. Astfel, se diminuează intensitatea astheniei — răspunzătoare de limitarea posibilităților de a practica efortul fizic — și riscul declanșării atacului de gută, dacă pacientul suferă de această maladie. Se recomandă a se folosi apele minerale de la Broșteni.

Apele minerale clorurate sunt recunoscute pentru posibilitățile lor de a crește pasajul alimentelor prin intestin. Cu cât concentrația săru-

rilor este mai accentuată, cu atât efectul este mai amplu. De asemenea, cu cât se elimină mai mult clor prin intestin, cu atât purgația este mai evidentă. Acest lucru ține atât de cantitatea clorului din apa consumată, cât și de posibilitățile de absorbție și eliminare ale tubului digestiv. În obezitate se recomandă apele minerale de la Bazna (izvorul Merkel — accelerează tranzitul intestinal cu 40—60%), Zizin (izvorul în regiunile lezate este scăderea cantității locale de sulf.

În afara efectului menționat, apele clorurate sunt utilizate pentru capacitatea lor de a mări mobilitatea articulară și a reduce intensitatea fenomenelor artrozice. Unii autori susțin că acest efect s-ar datora creșterii secreției de cortizon, cu certe rezultate asupra manifestărilor dureroase din cadrul maladiei reumatismale. Totodată se mărește concentrația sulfului în cartilajele articulare, care este deficitară în artroze. Experimental s-a constatat că țesuturile afectate de procesele degenerative osteoarticulare au o aviditate crescută pentru sulf. Fenomenul este explicabil, întrucât una dintre primele modificări care se instalează în regiunile lezate este scăderea cantității locale de sulf.

Din aceste considerente, folosirea apelor minerale care compensează deficitul mineral creat se bucură de o largă utilizare terapeutică. Ele se utilizează pe cale orală, sub formă de băi (ex. la Călimănești) sau ca apă înfiolată din izvorul Neptun-2 de la Herculane. În ultimul caz se utilizează pe cale intramusculară. Metoda permite aplicarea tratamentului cu sulf bolnavilor care nu suportă băile terapeutice. Prin ameliorarea manifestărilor articulare obezii au posibilitatea de a se deplasa și a desfășura activități fizice diverse, atât de necesare creșterii consumurilor energetice și, implicit, reducerii depozitelor de grăsimi. În plus, unele ape minerale — ca cele din Someșeni (izvorul 3), Stoiceni, Slănic Moldova (izvorul 1) — măresc eliminările urinare ale lichidelor din organism, reducând în acest fel greutatea corporală.

Chiar dacă acest efect este util mai mult din punct de vedere psihologic (prin diureză se pierd cantități sporite de apă și nu de lipide), se întărește încrederea bolnavilor în cura de slăbire. În plus, prin sustragerea bolnavilor din mediul socio-profesional stresant în care-și desfășurau activitatea și care avea repercusiuni negative asupra comportamentului alimentar (excese calorice), cura balneară — prin cadrul liniștit și reconfortant al naturii — permite reducerea tendinței de abuzuri nutritive și crearea timpului necesar partajării hranei pe mai multe mese. Totodată, se restabilește echilibrul nervos, dând bolnavului speranța pentru însănătoșirea mai grabnică.

Din aceste considerente, folosirea balneohidroterapiei se dovedește un mijloc eficace în lupta pentru recăpătarea greutății corporale normale.

PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE

Deși terapia obezității implică luarea unor măsuri general-valabile, tratamentul trebuie diferențiat pe anumite categorii de stări clinice.

Astfel, obezitățile secundare beneficiază numai de rezolvarea terapeutică a bolii de bază. Dacă uneori persistă un comportament alimentar abuziv, acesta poate fi modelat prin terapia comportamentală.

Scanned with OKEN Scanner

Formele primare ale obezității se tratează în funcție de vârsta pacientului, de condiția sa biologică și de prezența unor complicații sau afecțiuni asociate. Menționăm în continuare situațiile cele mai frecvente.

OBEZITATEA LA COPII

Tratamentul obezității la copii este axat în primii ani de viață pe măsuri dietetice. Se reduce îndeosebi consumul de paste făinoase. Obținerea de rezultate pozitive se realizează numai pe educația sanitară a mamei și convingerea ei de necesitatea respectării recomandărilor primite. În caz contrar, prin continuarea alimentației abuzive se creează un nivel nervos mai înalt al instalării sațietății, ceea ce duce la consum caloric crescut și, implicit, la accentuarea excesului ponderal. În plus, în primii ani de viață se decide în mare parte numărul de adipocite, a căror creștere anormală determină obezitatea hiperplazică (greu tratabilă).

Pe măsură ce copilul crește, apar dificultăți — îndeosebi prin lipsa de cooperare a acestuia (tendința de a consuma dulciuri concentrate, pâine în cantitate mare etc.). Pentru normalizarea situației se apelează atât la mediul familial, cât și la colegi, profesori, prieteni etc. care, prin atitudinea lor față de deformarea corpului pacientului pot crea o psihoterapie cvasipermanentă, cu rezultate adesea bune.

Perioada cea mai receptivă pentru acceptarea regimului alimentar este vârsta de 10 ani și adolescența târzie (16—18 ani). În plină perioadă de pubertate, particularitățile psihice ale copilului pot să împiedice succesul terapeutic.

Dieta este în general moderat hipocalorică (se reduce cu aproximativ 500 kcal față de necesar) și este alcătuită din alimente cu conținut predominant proteic (trebuie asigurat minimum 20% din ratia calorică). Un aport corespunzător de legume și fructe completează ratia alimentară, contribuind totodată la inducerea mai rapidă a sațietății și la asigurarea necesarului vitaminic.

Introducerea efortului fizic ca preocupare permanentă în viața copiilor obezi reprezintă modalitatea prin care se realizează un considerabil consum energetic și, implicit, reducerea ponderală. Mișcarea fizică trebuie să domine ansamblul măsurilor terapeutice adresate copiilor obezi, întrucât restricțiile alimentare prea severe pot avea repercusiuni negative prin lipsa de principii nutritive asupra creșterii acestora. De asemenea, întrebuințarea de preparate anorexigene trebuie făcută cu mult discernământ, pentru a nu afecta prin efectele lor secundare dezvoltarea copiilor.

OBEZITATEA LA ADULȚI

Tratamentul obezității la adulți este axat pe măsurile terapeutice generale deja amintite. Restricția calorică asociată creșterii volumului de efort fizic și modificării comportamentului alimentar este de cele mai multe ori suficientă pentru reducerea ponderală.

Scanned with OKEN Scanner

În toate cazurile de obezitate primară este necesară găsirea cauzelor modificării comportamentului alimentar și combaterea lor energică.

Printr-o acțiune de informare și educație sanitară se caută a se obține autonomizarea pacientului, permițându-i-se să participe activ la modelarea comportamentului său alimentar și, implicit, la reducerea rezistenței psihologice față de dieta hipocalorică.

În obezitatea hiperplazică, terapia trebuie să fie mai energică, cu regimuri de întreținere riguros controlate, deoarece pericolul recăderilor este mai mare decât în obezitatea hipertrofică.

În obezitatea hiperfagică se folosesc, pe o perioadă de timp relativ scurtă, anorexigene de tip central sau periferic.

Tratamentul chirurgical se folosește în mod excepțional. În afara scurtcircuitării digestive sau îndepărtării șorțului abdominal, intervențiile operatorii se pot utiliza în scopul îndepărtării depunerilor adipoase din cadrul lipomatozelor.

OBEZITATEA LA VÂRSTNICI

La persoanele de vârstă mai înaintată nu se urmărește restabilirea greutății ideale în condițiile existenței unui surplus ponderal excesiv. Acest lucru se datorează, pe de o parte, faptului că influența nefastă a obezității asupra longevității are mai puțină importanță la persoanele în etate, iar, pe de altă parte, faptului că regimul restrictiv poate să determine producerea de accidente vasculare cerebrale sau coronariene prin creșterea coagulabilității sangvine în cursul curei de slăbire. Se caută ca reducerea în greutate să se facă treptat.

Accentul se pune pe dieta hipocalorică și mișcarea fizică.

Medicația obezității nu se folosește, date fiind consecințele negative asupra aparatelor cardiovascular, digestiv sau sistemului nervos. Cel mult se apelează la diuretice, în cazul coexistenței retenției hidrosaline, la biguanide — în formele complicate cu diabet zaharat — sau la întrebuințarea intermitentă a laxativelor — la cei cu constipație habituală.

Dieta nu trebuie să conțină mai mult de 30—40 g lipide/zi, pentru a nu favoriza luarea în greutate și creșterea adezivității plachetare (risc de accidente tromboembolice). Se evită consumul crescut de proteine animale, pentru a nu suprasolicita funcția renală, deseori compromisă la vârstnici. În absența hipertensiunii arteriale, aportul de sare se limitează la aproximativ 4—5 g/zi.

Regimul alimentar constă în principal din fructe și legume proaspete, lapte și brânză de vaci, carne slabă. Se recomandă ca masa de seară să fie redusă cantitativ și să fie compusă de preferință din lapte dulce, iaurt, fructe sau suc de fructe.

O deosebită atenție trebuie acordată activității fizice. Trebuie ținut însă cont că potențialul de efort al vârstnicilor este limitat prin asocierea, în multe cazuri, a reumatismului degenerativ, iar, pe de altă parte, de prezența unor afecțiuni cardiovasculare pe fond de involuție biologică (boală coronariană ischemică, hipertensiune arterială etc.). De aceea antrenamentul trebuie strict individualizat. Mișcările rapide, ca și eforturile bruște sunt contraindicate. Se recomandă ca, cel puțin în fazele inițiale, durata, frecvența și intensitatea efortului depus să fie

Scanned with OKEN Scanner

realizat sub strictă îndrumare medicală. Pe cât posibil, activitatea fizică trebuie să se desfășoare în aer liber, mai cu seamă în ambianța unor factori climaterici specifici.

Balneoterapia completează paleta terapeutică a persoanelor vârstnice cu surplus ponderal important. Efectul obținut este cu atât mai important, cu cât o serie de stațiuni indicate în obezitate oferă posibilitatea tratării unor complicații sau afecțiuni asociate acestei boli de metabolism.

OBEZITATEA LA FEMEIA GRAVIDĂ

Un număr important de cazuri de obezitate apar, se agravează sau recidivează în timpul sarcinii. Din aceste considerente, în această perioadă trebuie acordată o atenție deosebită prevenirii instalării câștigului ponderal dincolo de limitele sale fiziologice (250—300 g săptămânal, între săptămânile 10—17 ; 300—350 g săptămânal între săptămânile 18—24 ; 350—450 g/săptămână între săptămânile 25—38). Dacă gravida câștigă în greutate peste 0,5 kg/săptămână în al doilea trimestru de sarcină, unii autori recomandă reducerea aportului alimentar la aproximativ 1 500 kcal/zi. Dacă în al treilea trimestru de sarcină se instalează creșterea rapidă în greutate, efectul este datorat în principal retenției hidrosaline, ceea ce obligă la instituirea dietei hiposodate.

Pe cât posibil, nu se va renunța la mișcarea fizică — pe considerentul, nefondat, că aceasta ar fi dăunătoare condiției biologice în care se află femeia.

In eventualitatea în care sarcina survine la o femeie obeză, conduita terapeutică nu a ajuns încă la soluții unanim acceptate. Unii autori consideră că prezența curei de slăbire în perioada de graviditate, prin dezechilibrul alimentar al principiilor nutritive influențează negativ dezvoltarea produsului de concepție. Se recomandă doar evitarea îngrășării în plus. Alți autori susțin că restricția calorică limitată este posibilă în timpul sarcinii, cu condiția suplimentării rației cu calciu, fier și vitamine. Se controlează periodic cetonuria, a cărei prezență trebuie evitată.

Personal, opiniem asupra primului punct de vedere.

In perioada lactației, femeia obeză trebuie să consume minimum 1 500 kcal/zi, pentru menținerea unei secreții lactate normale. De aceea se estimează ca nefiind oportună introducerea unor diete prea severe, înaintea trecerii copilului la o alimentație diversificată.

OBEZITATEA CU COMPLICAȚII METABOLICE

Obezitatea se asociază frecvent cu tulburări metabolice diverse, dintre care mai des întâlnite sunt diabetul zaharat, hiperlipoproteinemiile și hiperuricemia.

Diabetul zaharat asociat obezității este de tip II (insulinoindependent). În extrem de puține cazuri pentru echilibrarea valorilor glicemice se impune insulinoterapia. Obiectivul terapeutic principal este restabilirea greutății ideale, întrucât paralel cu reducerea ponderală scade și curba glicemică.

Scanned with OKEN Scanner

În acest scop se instituie o dietă hipocalorică, predominant hipoglucidică și hipolipidică. În afara excluderii din alimentație a dulciurilor concentrate, unele produse cu conținut moderat de glucide se permit în cantități limitate, iar altele cu concentrații reduse de hidrocarbonate (sub 5%) pot fi consumate aproape fără restricție. Regimul conține doar 20—30 g de lipide, atât cât să se permită prepararea alimentelor și diversificarea meniurilor. Se insistă, pe cât posibil, asupra înlocuirii grăsimilor de origine animală cu uleiuri vegetale, în special la pacienții în vârstă, cu hiperlipoproteinemie sau complicații cardiovasculare de tip aterosclerotic. Restrângerea glucidelor și lipidelor din alimentație face inevitabilă creșterea cantității de proteine. În cazul în care există insuficiență renală cronică sau hiperuricemie, se permit cantități mai mari de hidrocarbonate și grăsimi, pentru a putea asigura necesarul energetic, având în vedere obligativitatea reducerii aportului proteic. Restricțiile nutritivo-calorice în obezitatea asociată diabetului zaharat impun de asemenea administrarea unui supliment vitaminic și de oligoelemente.

Efortul fizic trebuie aplicat cu rigurozitate. Antrenamentul de durată permite, pe de o parte, creșterea consumului energetic, cu diminuarea consecutivă a rezervelor adipoase, iar, pe de altă parte, scade glicemia — datorită accentuării captării glucozei sangvine de către celulele periferice și reducerii gluconeogenezei (prin persistența hiperinsulinismului în perioada efortului fizic). Cu toate că glicemia scade semnificativ în timpul practicării exercițiilor, nivelul atins de aceasta continuă să fie deasupra normalului, astfel încât nici unul dintre practicanți nu cunoaște hipoglicemia (exceptând unele situații asociate insulinoterapiei sau tratamentului cu sulfamide hipoglicemiante).

Cel mai important beneficiu al practicării sistematice a mișcării fizice în diabetul de maternitate cu obezitate îl constituie scăderea rezistenței periferice la insulină. Rezultate certe se obțin după aproximativ 5 luni de efort de intensitate medie, a căror consolidare necesită însă menținerea unui ritm de antrenament zilnic.

Medicația folosită în obezitatea complicată cu diabet de maturitate este axată pe preparatele de tip biguanidic. Întrebuințarea lor se face doar când dieta și efortul fizic nu pot echilibra diabetul zaharat. Când aceste medicamente își dovedesc ineficiența, se apelează la sulfonilureice iar în extremis chiar la insulină. În aceste ultime situații, există însă riscul stopării reducerii ponderale sau chiar accentuării îngrășării.

În afara diabetului zaharat manifest clinic, obezitatea se poate asocia scăderii toleranței la glucoză. Normalizarea greutății corporale reglează de cele mai multe ori metabolismul glucidic, fapt confirmat prin testările repetate la încărcarea cu glucoză, al căror rezultat apar în limite fiziologice. Măsurile terapeutice întreprinse în aceste situații sunt reprezentate de dieta hipocalorică asociată efortului fizic susținut.

Hiperlipoproteinemiile asociate obezității se tratează inițial prin adaptarea dietei hipocalorice la tipul de hiperlipoproteinemie respectiv (v. cap. „Hiperlipoproteinemiile).

Se apelează, de asemenea, la un program de antrenament fizic care este extrem de util atât reducerii ponderale, cât și nivelului lipoproteic.

Scanned with OKEN Scanner

În timpul curei de slăbire, spectrul lipidic poate fi modificat prin mobilizarea grăsimilor din stocurile adipoase. După aducerea greutății corporale la valori apropiate de cele ideale, se constată de multe ori normalizarea lipemiei și a componentelor sale.

Sunt însă situații când se impune întrebuințarea medicației hipolipemiante.

Hiperuricemiile asociate obezității se ameliorează după scăderea ponderală. Trebuie evitate regimurile hipocalorice prea restrictive, întrucât prin bilanțul proteic negativ pe care-l induc măresc hiperuricemia. Bolnavul este sfătuit să-și crească consumul de lichide pentru a asigura o diureză de minimum 2 000 ml. De asemenea, urina se alcalinizează cu ajutorul unor cantități sporite de legume și citrice, iar, la nevoie, cu produse farmaceutice.

OBEZITATEA COMPLICATĂ CU AFECȚIUNI CARDIOVASCULARE

Cel mai adesea, surplusul ponderal se asociază hipertensiunii arteriale, bolii coronariene ischemice și insuficienței venoase cronice. Reducerea ponderală ameliorează evident complicațiile cardiovasculare, acestea constituind de fapt motivația medicală a tratamentului obezității.

În cazul hipertensiunii arteriale și a insuficienței cardiace, dieta hipocalorică se compune din alimente cu conținut scăzut în clorură de sodiu, astfel încât aportul zilnic să fie cuprins între 1—5 g, în funcție de severitatea bolii și a retenției hidrosaline. O restricție sodată prea accentuată (sub 3 g NaCl/zi) face însă regimul alimentar greu de suportat. De aceea, la nevoie se poate apela la medicația diuretică cu efecte benefice atât în ameliorarea suferințelor cardiovasculare, cât și în reducerea curbei ponderale.

Insuficiența venoasă cronică, asociată tulburărilor trofice necesită, de la caz la caz tratament chirurgical și/sau dermatologic.

OBEZITATEA COMPLICATĂ CU AFECȚIUNI HEPATO-BILIARE

Colecistopatiile cronice beneficiază doar parțial de scăderea ponderală. De cele mai multe ori este necesară colecistectomia.

În afecțiunile hepatice ale obezilor, dieta este diferențiată în funcție de natura hepatopatiei. Astfel, în hepatitele acute (virală sau toxică) pe toată perioada acută a bolii, dar mai ales în convalescență se evită dulciurile concentrate. Lipidele se dau în cantitate de până la 30 g/zi. O pondere importantă o ocupă grăsimile vegetale. Proteinele se asigură inițial din lapte și derivate, iar apoi din carne slabă de pasăre sau vită.

În steatoza hepatică, complicație frecventă a obezității, dieta nu se reduce sub 1000 cal/zi. Lipidele alimentare se reduc la 20 g/zi, fiind procurate predominant din surse vegetale. Glucidele se asigură mai ales din legume, fructe, pâine intermediară și se recomandă în cantitate de 100 g/zi. Proteinele se dau în cantități de 80 g/zi, din care cel puțin 50% trebuie să fie de origine animală.

Scanned with OKEN Scanner

În hepatita cronică și ciroza hepatică, dietele hipocalorice net restrictive sunt contraindicate, recomandându-se un regim alimentar mai larg, dar sub nevoile energetice ale obezului. Glucidele se dau în cantitate de 150—200 g/zi, având ca proveniență alimentele cu conținut hidrocarbonat de până la 50% (paste făinoase fierte, pâine, legume, fructe etc.). Se restrâng lipidele, iar proteinele se dau în funcție de capacitatea hepatică de a dispune de produșii intermediari de metabolism.

Gradul de efort fizic este mai redus față de persoanele fără complicații hepatice. Nu se renunță însă la practicarea mișcării.

Medicația obezității se administrează cu precauție, doar când condiția clinică a bolnavului impune acest lucru.

Scanned with OKEN Scanner

DENUTRIȚIA

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Denutriția este o stare patologică instalată în condițiile în care necesarul caloric și/sau proteic al organismului nu pot fi satisfăcute prin alimentație. Deficitul caloric sau proteic apar de regulă împreună, dar uneori unul dintre ele este pregnant (ex., în sindromul Kwashiorkor predomină deficitul proteic, iar în marasm, deficitul energetic).

Instalarea denutriției se realizează fie în condițiile lipsei cantitative și calitative a hranei (denutriția primară), fie în condițiile existenței unei abundențe de hrană de care organismul nu poate dispune, datorită unor tulburări ale ingestiei, digestiei și metabolizării principiilor alimentare (denutriție secundară).

Denutriția primară rezultă prin lipsa disponibilității de alimente sau prin ingestia unor alimente sărace din punct de vedere proteic și caloric. Acest aport inadecvat este aproape întotdeauna legat de situații ca sărăcia, ignoranța (concepții greșite asupra utilizării anumitor alimente, distribuția inadecvată a hranei la membrii familiei, alimentația insuficientă la sân a sugarilor asociată necompensării nutritive cu alte produse etc.), abandonul persoanelor vârstnice, catastrofe naturale, războaie, migrații forțate, disponibilități scăzute de hrană (secundare distrugerii recoltelor sau condițiilor necorespunzătoare de stocare), diete cu concentrații scăzute în proteine și calorii (lapte diluat la sugari sau consum predominant de vegetale voluminoase de către copii, la care capacitatea gastrică nu permite ingestia unor cantități mari de hrană) etc.

Denutriția secundară se instalează în condițiile prezentate în tabelul 1. De obicei, acești factori se asociază în diverse modalități, ducând la deficite nutriționale mai mult sau mai puțin severe. Depistarea lor reprezintă o etapă esențială în terapia eficace a denutriției.

MODIFICĂRI FIZIOPATOLOGICE

Sunt foarte variate și de intensități proporționale cu severitatea denutriției.

Metabolismul energetic se adaptează până la un anumit nivel reducerii aportului caloric, diminuându-se pierderile energetice ale organis-

Scanned with OKEN Scanner

Principalele cauze ale denutriției secundare

Denutriția secundară
1. Reducerea aportului alimentar Inapetență Cauze funcționale nevroze psihoze anorexie nervoasă Cauze organice neoplasm colite rezecții gastrice afecțiuni hepatice cronice boala Addison insuficiență hipofizară insuficiență renală cronică insuficiență cardiacă artrită reumatoidă Intoxicații anticonvulsivante majore digitalice antireumatismale Afectarea mecanică a masticației și deglutiției traumatisme ale cavității bucale edentații proteze afuncționale pareze și paralizii faciale leziuni linguale și faringiene stenoze esofagiene Vărsături incoercibile Greva foamei
2. Tulburări de digestie și absorbție intestinală Lipsa sau diminuarea secrețiilor digestive hipo- sau aclorhidrie icter mecanic pancreatite cronice enterită Hipermotilitate gastrointestinală evacuare gastrică rapidă (postgastrectomie) enterocolopatii lambliază) Reducerea suprafeței de absorbție intestinală neoplasm intestinal rezecții intestinale anastomoze cu scurtcircuitarea intestinului

TABELUL 1 (continuare)

Afectarea absorbției intestinale deficite enzimatice carențe vitaminice administrarea unor medicamente tulburări ale circulației intestinale
3. Modificări ale utilizării și stocării energiei de aport hepatita cronică ciroza hepatică diabet zaharat dezechilibrat metabolic hipertiroidism
4. Creșterea pierderilor calorico-proteice diaree arsuri întinse supurații cronice hemoragii acute și cronice exsudate proteinurii glicozurii importante
5. Creșterea consumului caloric efort fizic excesiv febră boli comsumptive agitație psihomotorie

mului. Când scăderea metabolismului energetic nu poate compensa aportul caloric, insuficient, se accentuează mobilizarea grăsimilor stocate în țesutul adipos și pierderea ponderală. Țesuturile „slabe" ale corpului își reduc volum mai lent și îndeosebi pe seama masei musculare care furnizează prin catabolismul său cantități importante de aminoacizi (îndeosebi alanină) în scop energetic. În condițiile unui deficit energetic sever, se reduc stocurile lipidice subcutanate și se diminuează considerabil masa musculară.

În contextul acestor modificări, glicemia nu scade o perioadă de timp, datorită utilizării acizilor grași și a aminoacizilor mobilizați în scop gluconeogenetic. Ea diminuează doar în formele avansate ale denutriției sau când apar complicații infecțioase. Uneori se poate instala „diabetul de foame", datorită diminuării consumului periferic de glucoză.

Metabolismul proteic suferă modificări importante în condițiile disponibilității reduse a proteinelor alimentare. Nevoia crescută de aminoacizi pentru refacerea structurilor uzate ale viscerelor crește catabolismul muscular, furnizând astfel — cu prețul scăderii masei musculare — aminoacizii necesari. Se constată o marcată reciclare a acestora, concomitent cu reducerea sintezei ureei.

Modificările menționate sunt expresia schimbărilor intervenite îndeosebi în echipamentul enzimatic al celulelor hepatice și musculare (tabelul 2).

Într-o primă fază se constată o trecere a albuminelor din sectorul interstițial în cel intravascular, ceea ce contribuie în plus la menține-

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

Modificări enzimatice în denutriție

celule	enzime	modificări ale activității enzimatice
mușchi	aldolaza	descrește
	dehidrogenaza	descrește
	piruvatkinaza	descrește
	aminotransferaza	crește
ficat	fenilalaninhidroxilaza	descrește
	enzimele ciclui ureic	descrește
	valinaminotransferaza	descrește
	enzimele activatoare ale aminoacizilor	cresc

rea unei concentrații adecvate a albuminelor plasmatice față de tendința de reducere a sintezei lor. Ulterior, când mecanismele adaptative se prăbușesc, albuminemia descrește. Ca o consecință imediată a acestui fenomen, diminuează presiunea oncotică ce duce la creșterea lichidelor extravasculare și instalarea edemelor. Prezența lor se însoțește în mod paradoxal de poliurie, întrucât, scăderea presiunii coloidosmotice ușurează filtrarea la nivelul glomerulilor. Se constituie astfel așa-numitul „edem poliuric".

Concomitent cu mobilizarea proteinelor din sectorul muscular, are loc și mobilizarea celor din organele limfoide și tubul digestiv. Proteinele rinichilor și organelor limfoide sunt mobilizate mult mai târziu. Cordul și creierul rămân din acest punct de vedere mult timp indemne.

Pentru detectarea deficitului latent de proteine se determină concentrația proteinelor plasmatice cu durată de viață scurtă (transferina, pseudocolinesteraza).

Modificările endocrine ce însoțesc denutriția reprezintă o adaptare a organismului la condițiile privării alimentare. Față de tendința de descreștere a aminoacizilor și glucozei sangvine, se constată scăderea insulinemiei, creșterea eliberării de noradrenalină și hormonului de creștere. De asemenea, se constată creșterea concentrației sangvine a glucocorticoizilor ce au drept consecință susținerea gluconeogenezei. În paralel cu reducerea insulinemiei se observă apariția insulinorezistenței, datorată creșterii eliberării de acizi grași, a cortizonului, epinefrinei și hormonului de creștere.

In denutriția severă se constată scăderea concentrației plasmatice a hormonilor tiroidieni T_3 și T_4. Toate aceste modificări endocrine se însoțesc de : menținerea homeostaziei energetice prin creșterea glicolizei și lipolizei ; mobilizarea aminoacizilor ; scăderea stocurilor de glicogen, grăsimi și proteine. Schimbările survenite în reacțiile adaptative endocrine și efectul lor asupra metabolismului sunt redate în tabelul 3.

Hematopoieza este afectată, de asemenea, în denutriție. Scăderea aportului energetic și proteic se însoțește de reducerea masei musculare și a posibilităților de practicare a activității fizice. Aceste modificări sunt responsabile de micșorarea nivelului seric al hemoglobinei ce apare ca

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 3

Modificări endocrine în denutriție și consecințele lor metabolice

Denumirea hormonului	Activitatea hormonală	Efecte metabolice
Insulina	scăzută	↓ sinteza proteinelor musculare ↓ lipogeneza ↓ glicogenogeneza
Hormonul de creștere	crescută	↑ sinteza proteică viscerală ↓ sinteza ureei ↑ lipoliza
Somatomedinele	scăzută	↓ sinteza proteinelor musculare și cartilaginoase ↓ sinteza de colagen ↓ lipoliza ↑ producția hormonului de creștere
Epinefrina	normală sau crescută	↑ lipóliza
Glucocorticoizii	crescută	↓ secreția insulinică ↑ catabolismul proteic muscular ↑ turnoverul proteinelor viscerale ↑ lipoliza ↑ gluconeogeneza
Aldosteronul	crescută	↑ retenția sodică și hidrică
Hormonii tiroidieni	scăzută	↓ oxidarea glucozei ↓ cheltuielile energetice bazale

o adaptare la cerințele mai scăzute de oxigen ale organismului. La același efect contribuie însă și disponibilitățile mai reduse de aminoacizi care, prin scăderea sintezei proteice, micșorează nivelul hemoglobinei sangvine și sinteza de hematii. Se instalează astfel o anemie hipocromă și microcitară, la a cărei producere contribuie în fazele avansate și hemoliza. Carența proteică duce la leucopenie, care interesează în primul rând eozinofilele, apoi limfocitele și neutrofilele.

Sistemul imunitar este alterat, ca urmare a scăderii limfocitelor T și a sistemului complement. Deși imunoglobulinele sunt relativ normale cantitativ, pot apărea defecte în producția anumitor fracțiuni ca IgA. Ținând cont atât de reducerea leucocitelor sangvine, cât și de alterarea fagocitozei, se explică frecvența crescută a infecțiilor în denutriție.

Electroliții suferă modificări cantitative și de repartiție între diversele sectoare tisulare. Cantitatea totală de potasiu descrește în denutriție, datorită reducerii masei musculare și alterării pompei $Na^+—K^+$ (permite ieșirea kaliului din celule și pătrunderea în schimb a sodiului). Prin aceste tulburări electrolitice se explică în parte fatigabilitatea și reducerea forței musculare.

Modificările funcțiilor viscerale interesează îndeosebi aparatele cardiovascular și digestiv. Travaliul cardiac diminuează, ca și reflexele cardiovasculare de postură, ceea ce duce la hipotensiune ortostatică. Întoarcerea venoasă este scăzută. În formele severe de denutriție se poate

Scanned with OKEN Scanner

instala insuficiența circulatorie, comparabilă ca gravitate cu cea indusă de șocul hipovolemic.

În ceea ce privește aparatul digestiv, în formele severe ale denutriției se constată o alterare a absorbției lipidelor, dizaharidelor și a glucozei. Cu cât deficitul proteic este mai accentuat, cu atât tulburările funcționale amintite sunt mai pronunțate. Se constată, de asemenea, o scădere a secreției gastrice, pancreatice și biliare, care contribuie în plus la scăderea absorbției intestinale. Persoanele denutrite sunt predispuse la diaree, datorită, pe de o parte, modificărilor menționate, și pe de altă parte accentuării motilității intestinale asociate sau exacerbării florei microbiene. Diareea agravează malabsorbția și alterează starea de nutriție.

Sistemul nervos periferic este afectat prin tulburarea producției de neurotransmițători și a velocității conducției nervoase. Explicațiile acestei perturbări sunt corelate, în parte, de modificarea metabolismului lipidic, a elaborării de catecolamine și scăderii conținutului de potasiu din sistemul nervos.

TABLOUL CLINIC

Scăderea în greutate reprezintă unul dintre semnele majore ale denutriției. Slăbirea este cu atât mai gravă cu cât este mai rapidă. Denutriția începe la un deficit de 15% sub greutatea ideală, atingând forme severe când deficitul ponderal este mai mare de 20%.

Prezența edemelor poate masca în grade diferite scăderea în greutate. Aprecierea reducerii paniculului adipos se face prin măsurarea grosimii pliului cutanat. Se consideră că rezervele lipidice sunt scăzute, când pliul cutanat măsurat pe fața posterioară a brațului are o grosime sub 4 mm la bărbat și 8 mm la femei.

Slăbirea se însoțește de astenie și rezistență scăzută la frig. Bolnavii prezintă pielea uscată, adesea infiltrată, uneori cu pigmentații sau eritem. Părul este rar, roșcat și se rupe ușor. Limba este depapilată, atrofiată și fisurată, reflectând într-un fel situația de la nivelul mucoaselor digestive. Sunt sesizate, de asemenea, parestezii ale mucoaselor și dureri osoase difuze (predominant la nivelul coloanei vertebrale și a centurilor pelviene), datorate osteoporozei. Se mai constată prezența hipotensiunii, bradicardiei, sensibilității crescute la infecții și intoxicații. La bărbați apare impotența, iar la femei amenoreea.

Semnele specifice de avitaminoză nu sunt evidente, datorită faptului că reducerea aportului alimentar scade și necesitățile corespunzătoare de coenzime vitaminice. Examinarea atentă a bolnavului poate însă uneori decela semnele carenței vitaminice (ex., pentru vitamina B_2, fisuri dureroase ale comisurilor bucale, limba purpurie și depapilată etc.).

Ținând cont de severitatea manifestărilor clinice și biochimice ale denutriției, tratamentul trebuie instituit cât mai precoce. De felul în care acesta este aplicat depinde recuperarea cât mai completă a potențialului biologic al individului. Mult mai eficace se dovedesc însă măsurile de prevenire a instalării deficitului caloric și proteic.

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIA DENUTRIȚIEI PRIMARE

Se urmărește înlăturarea carenței alimentare și a consumului de produse calitativ reduse din punct de vedere nutrițional și în special proteic. Sărăcia, ignoranța, obiceiurile culturale, condițiile climaterice variate, factorii naturali sau induși de ființa umană asupra echilibrului ecologic, sunt printre principalele obiective pe care trebuie să le aibă în vedere programele de prevenire a instalării deficitului calorico-proteic primar. De aceea profilaxia denutriției necesită o colaborare multisectorială care implică producția și repartiția hranei, medicina preventivă, măsuri educaționale, dezvoltarea socială și economică. La nivel național sau regional, prevenția poate fi obținută prin angajamente politice pe termen scurt și lung, care prin acțiuni practice să ducă la eradicarea factorilor implicați în instalarea denutriției primare. Acestor eforturi, medicii și îndeosebi nutriționiștii, cât și cei care se ocupă cu sănătatea publică, pot și trebuie să joace un rol activ în prevenția denutriției, chiar dacă posibilitățile lor de influență se limitează la grupuri mici populaționale sau doar la câțiva subiecți. Eforturile lor trebuie îndreptate îndeosebi asupra acelora care au un risc mai mare de a evolua spre subnutriție.

Cele mai frecvente cazuri se înregistrează în rândul copiilor sub 2 ani care provin din familii de condiție socio-economică precară, cu concepții eronate asupra consumului alimentar ; din familii destrămate sau cu părinți alcoolici, care trăiesc sub standardele elementare de igienă sanitară ; din grupuri familiale ale căror convingeri împiedică întrebuințarea unei game largi de produse nutritive.

O atenție deosebită trebuie acordată disponibilității și utilizării raționale a hranei, măsurilor educaționale privind starea de sănătate și nutriție efectuate la nivel individual, familial sau al comunității.

Resursele alimentare de proveniență animală sunt cele mai indicate în combaterea denutriției. Uneori, însă, pentru anumite categorii sociale ele sunt prea scumpe sau nu se poate dispune de ele, ori sunt prohibite prin practici religioase. În aceste circumstanțe, unii autori sunt de părere că principalele alimente vegetale, asociate altor produse vegetale specifice, pot asigura o bună completare cu aminoacizi esențiali care să ducă la îmbunătățirea valorii biologice a dietei din punct de vedere proteic.

Spre exemplificare, grâul în proporție de 3/4 și fasolea neagră în proporție de 1/4 au o excelentă compoziție a aminoacizilor care permite creșterea relativ adecvată a organismului și desfășurarea normală a funcțiilor acestuia. Același aspect se poate constata printr-o serie de alte combinații dintre cereale și leguminoase. Digestibilitatea redusă a acestor surse pentru componenții azotați poate fi compensată prin consumul unor cantități mai mari de alimente. Valoarea calorică a rației se crește prin adaosul de grăsimi și glucide.

Unii nutriționiști sunt de părere că în absența anumitor produse animale, unele alimente recomandate doar adulților pot fi întrebuințate și de copii, cu scopul de a ameliora starea lor de nutriție. Astfel, încă de

Scanned with OKEN Scanner

la vârsta de 4 luni se pot introduce în mod progresiv terciuri bazate pe orez fiert, pâine înmuiată în apă, terciuri din fasole neagră *(Phaseolus vulgaris)*, cereale și ulei vegetal etc. Această hrană se consumă doar dacă nu apare disconfort intestinal și fără a reduce aportul de lapte matern.

La vârsta de 6 luni, obținerea unei mai bune mixturi proteice se obține din combinația unei părți de leguminoase fierte cu trei părți din orez sau pâine. Când copilul este subponderal, se adaugă o linguriță de ulei vegetal sau două lingurițe de zahăr la fiecare 50—75 g terci. În eventualitatea în care însă alăptarea este imposibilă sau practicată sporadic, trebuie depuse eforturi pentru alcătuirea unei alimentații bazate pe produse bogate în calorii și proteine de origine animală.

Măsurile educaționale joacă, de asemenea, un rol esențial în profilaxia denutriției primare. Ele se concentrează îndeosebi asupra persoanelor la care există riscul sau se constată prezența acestei boli. Astfel, dacă într-o familie există un copil malnutrit, acest lucru sugerează că și ceilalți membri ai familiei sunt expuși riscului subnutriției. De aceea educația sanitară nu se rezumă numai la cazurile deja bolnave ci și la ceilalți membri ai familiei, și îndeosebi la gravide și femeile care alăptează. Programele educaționale trebuie să insiste asupra promovării alăptării naturale, asupra produselor cele mai adecvate asigurării creșterii și dezvoltării copiilor în caz de întărcare timpurie, asupra unor alternative nutriționale prin folosirea unor alimente tradiționale, măsuri de igienă personală și a mediului, practici alimentare în caz de îmbolnăvire sau convalescență etc. Se ține cont de asemenea de opiniile bolnavilor asupra problemelor lor de alimentație și de participarea acestora la găsirea unor soluții optime de restabilire a stării de nutriție.

PROFILAXIA DENUTRIȚIEI SECUNDARE

Se adresează bolilor care în cursul evoluției lor alterează sever starea de nutriție a organismului (vezi tabelul 1). Uneori, vindecarea acestor maladii este imposibilă (ex. cancer, ciroză etc.), ceea ce face ca denutriția să apară în mod inevitabil. Chiar și în aceste situații, folosind o gamă largă de mijloace terapeutice, inclusiv dietoterapia, se poate întârzia sau împiedica deteriorarea marcată a stării de nutriție a bolnavului.

Tratamentul etiologic trebuie instituit cât mai precoce și susținut energic, până la ameliorarea sau vindecarea afecțiunii respective. De rezultatele obținute depinde evoluția ulterioară a stării de nutriție a pacientului.

TRATAMENTUL DENUTRIȚIEI

REGIMUL ALIMENTAR

Dietoterapia ocupă un rol esențial în denutriție, dovedindu-se însă pe cât de laborioasă pe atât de greu de aplicat în anumite cazuri. Dificultățile derivă fie din cauza unor factori subiectivi (anorexii nervoase, psihoze cu refuzul categoric pentru orice tentativă de alimentare etc.),

fie din cauza unor factori obiectivi care țin de modificările funcționale și anatomice induse de denutriție (capacitate digestivă redusă, atrofierea mucoasei gastrice, scăderea secrețiilor digestive, atonia musculaturii tubului digestiv, diminuarea posibilităților de eliminare a surplusului de sare provenit din alimentație etc.). Modalitățile de răspuns ale denutritului la tentativele de hrănire sunt diverse și mult diferite față de persoanele sănătoase. Astfel, la o încărcare sodică bine tolerată de un subiect normal, denutriții, datorită eliminării reduse a natriului, riscă să prezinte fenomene de insuficiență cardiacă congestivă (în stadiile avansate, la acest proces participă și alterarea miocardului prin lipsa principiilor nutritive), mergând până la stadiul de edem pulmonar acut.

De asemenea, în cazul realimentării bruște, deși organismul are nevoie de o cantitate sporită de principii alimentare, prin lipsa adaptativă a aparatului digestiv, apar vărsături, diaree, depleție potasică. Totodată, aportul caloric ridicat și rapid instituit sporește nevoia de coenzime vitaminice, care neputând fi uneori satisfăcută corespunzător, duce la instalarea așa-numitei „boli de realimentare". Ea se caracterizează prin semne de avitaminoză (îndeosebi din complexul B), dintre care cele mai caracteristice sunt : limba roșie, depapilată și dureroasă, gingivită, senzația de arsuri ale mucoasei bucale. Datorită acestor modalități diverse de reacție, se impune luarea unor măsuri de precauție în hrănirea denutriților.

Principiile generale ale dietoterapiei în denutriție implică următoarele aspecte : realimentarea să fie progresivă, fracționată, acceptabilă ca gust și adaptată fiecărui bolnav ; cantitatea inițială de alimente trebuie să fie puțin mai mare față de cea consumată de bolnav, mărindu-se apoi treptat valoarea calorico-protidică a rației ; se preferă alimentarea pe cale bucală ; în realimentarea denutriților anorexici sau dispeptici, administrarea de proteine se face din surse cât mai agreabile, sapide și stimulante pentru apetit — se preferă carnea, peștele, brânza și ouăle, care prezintă în plus avantajul unui aport caloric și proteic important într-un volum mic (laptele simplu, în general, nu este bine tolerat, preferându-se laptele îndulcit cu 25—50 g zahăr la 500 ml, sau laptele acidulat) ; se recomandă variația meniului și a surselor de proteine ; lipidele, deși au o valoare calorică ridicată nu se dau în exces, și se servesc proaspete sau fierte, pentru a evita tulburările biliare ; se evită atât alimentele bogate în celuloză și apă sau cele cu digestie laborioasă (legumele verzi, fructele, băuturile, grăsimile prăjite, legumele uscate), cât și zaharurile concentrate ; amestecurile de alimente cele mai bine tolerate sunt cele care aduc un mililitru de apă pentru o calorie.

ALIMENTAȚIA ORALĂ

Se face ținând cont de principiile generale ale realimentării în denutriție. Înainte de instituirea ei, din discuțiile purtate cu bolnavul, se caută să se afle durata perioadei de subalimentație, cantitatea și calitatea diverselor principii nutritive consumate, obiceiurile alimentare, gusturile și preferințele pacientului. În felul acesta, pe lângă datele câștigate în stabilirea conduitei de realimentare, se realizează o apropiere de bolnav, care se dovedește deosebit de benefică asupra psihicului acestuia, care este de cele mai multe ori afectat.

Se începe cu un regim lichid, semilichid sau solid, în funcție de severitatea denutriției, de posibilitățile de masticație, deglutiție și digestie ale pacientului.

Mesele se administrează în mai multe prize zilnice (5—7/zi), pentru a evita vomismentele, diareea, instalarea hipoglicemiilor etc. La copii este preferabilă în prima fază a realimentării, forma lichidă sau semilichidă a conținutului alimentar. Creșterea valorii calorice și proteice a alimentației la copiii cu denutriție severă, în special la cei cu proteinemie sub 3 g/dl sau cu serioase tulburări metabolice, se realizează la 2—3 zile (tabelul 4). Pentru copiii mai mari și adulții cu apetit păstrat, hrana

TABELUL 4

Fazele inițiale ale dietoterapiei la copiii cu denutriție severă

Zile de la începutul tratamentului	Proteine (g)	Energie (Kcal)	Lapte* (g)	Zahăr (g)	Uleiuri** (g)
1	0,8—1	70—90	28 (3)	15	—
3	1,5—2	105—115	57 (6)	20	— (1)
5	2,5—3	125—135	85 (9)	20	— (2)
7	3,5—4,5	145—160	4,5 (14)	20	— (3)

* Cantitățile din afara parantezelor sunt reprezentate de lapte lichid cu 3% grăsimi. Cantitățile din paranteze sunt lapte-praf.

** Când se folosește lapte-praf din lapte smântânit, se adaugă uleiurile vegetale indicate în paranteze.

semilichidă poate fi parțial substituită cu produse solide care într-un volum mic înglobează o valoare calorică și proteică considerabilă, de bună calitate și ușor digerabilă.

În mod practic, la persoanele mature cu toleranța digestivă păstrată, realimentarea orală se pornește de la cantitățile consumate spontan de bolnav și se crește progresiv rația calorică cu 500 calorii la 3—4 zile, iar cea proteică cu 5 g proteine la 2 zile, apoi la 4 zile, iar ulterior la 8 zile, până se ajunge la o rație de 2 500—3 500 de calorii, cu 120—150 g proteine pe zi (2—2,5 g/kg-corp/zi). În cazul în care aportul alimentar anterior instituirii dietoterapiei era nul (ex. greva foamei), se tinde a se realiza rapid un minimum de 500 calorii zilnic cu 30—40 g proteine, pentru a reduce catabolismul azotat și a evita acidoza. În nici un caz nu se încearcă salturi bruște în alimentație, întrucât acestea pot avea efecte catastrofale.

Proteinele recomandate sunt cele cu valoare biologică mare care provin din lapte, ouă, carne slabă, pește, extracte din soia, lapte praf (înglobat în pireuri de legume). Dieta trebuie suplimentată cu substanțe minerale și vitamine. Se prescriu astfel 8—10 mEq/kg-corp/zi de potasiu, 3—5 mEq/kg-corp/zi de sodiu, 5—8 mEq/kg-corp/zi de calciu, 1—2 mEq/kg-corp/zi de magneziu.

De asemenea, este necesară adăugarea în rația zilnică a 60—120 mg de fier, 10 mg de zinc, 0,3 mg de acid folic, 5 000 UI de vitamină A,

vitamina B_1 10—15 mg, vitamina C 200 mg, cât și o serie de alte oligominerale și vitamine conținute în diverse preparate comerciale (ex. Cobidec).

Alimentele administrate sunt reduse ca volum, se servesc ușor acidulate pentru a stimula apetitul și într-o formă care să nu necesite o masticație îndelungată. Felurile de mâncare trebuie să fie cât mai variate, apetisante și prezentate pe rând (nu toate deodată), pentru a-i crea bolnavului, adesea inapetent și astenic, plăcerea și posibilitatea de a consuma ratia prescrisă.

Răspunsul organismului denutrit la dietoterapie este inițial fără un câștig evident în greutate sau chiar, din contră, se constată o scădere ponderală datorată instalării unei diureze abundente, cu dispariția consecutivă a edemelor. În cazul neavizării asupra acestei modalități de răspuns, există pericolul tentației de a crește ratia calorico-proteică, ceea ce s-ar însoți de reacții secundare nedorite.

După 7—15 zile apare o perioadă de rapidă creștere în greutate. La copii, rata inițială de creștere ponderală este de 10—15 ori mai mare ca la copiii normali de aceeași vârstă și poate atinge un nivel de 20—25 de ori mai ridicat. Unii pacienți prezintă o creștere în greutate doar de 4—5 ori mai mare, fapt datorat aportului caloric insuficient sau prezenței unor infecții manifeste sau asimptomatice (infecții urinare, tuberculoză etc.). La adulți, după un câștig ponderal de 7 kg, curba ponderală ascensionează mai lent. Când bolnavul își recapătă forța și greutatea, se poate trece treptat spre un regim normal. Valoarea calorică a acestuia se crește prin consumul, îndeosebi, a făinoaselor, untului, zahărului și laptelui (preferabil în diverse preparate).

ALIMENTAȚIA PRIN SONDA NAZOGASTRICĂ

În cazul în care starea generală a bolnavului este alterată, cu astenie și anorexie pregnantă, ce împiedică orice tentativă de hrănire, se recurge la alimentația prin sondă nazală. La aceeași soluție se apelează la cei cu afecțiuni bucofaringiene. Este preferabilă realimentarea prin sondă nazală celei parenterale, întrucât ea evită supraîncărcarea volemică cu lichidele de perfuzie. Totodată, digestia și absorbția principiilor nutritive se realizează în mod progresiv, fără a forța anumite căi metabolice.

Se întrebuințează sonde flexibile, neabrazive, care să nu provoace ulcerații ale mucoasei gastrice. Cele realizate din PVC tind să devină rigide, iar partea aflată în contact cu sucul gastric, sfărâmicioasă. De aceea ele nu se întrebuințează mai mult de 10 zile. În schimb, cele de poliuretan pot fi folosite o lungă perioadă de timp (până la 6 luni).

Introducerea tubului se face după o prealabilă pregătire a pacientului, căruia i se explică în ce constă procedura și scopul acesteia. Împingerea tubului prin nară se face după verificarea prealabilă a curățeniei acesteia. Adâncimea până la care se introduce sonda se apreciază prin însumarea distanței dintre vârful nasului și lobul urechii, și apoi de la lobul urechii la apendicele xifoid. La lungimea obținută se adaugă 50 cm. Se lubrefiază vârful sondei și se împinge posterior, cerând pacientului să înghită mici înghițituri de apă, pe măsură ce tubul trece. O dată ce tubul a ajuns dincolo de nasofarinx, se permite pacientului să se odih-

nească scurt timp. Se cere apoi bolnavului să înghită, cu gâtul flectat. Pe măsură ce sonda avansează, dacă apare tusea sau pacientul se cianozează, se retrage tubul în nasofarinx și se încearcă din nou. Pentru a se confirma dacă tubul este în stomac, se aspiră suc gastric, sau se introduce aer prin sondă și se ascultă cu stetoscopul deasupra stomacului, ori se face un control radiologic. După introducerea corectă a sondei, se începe administrarea produselor nutritive. Acestea au o compoziție complexă, bogată în proteine, hidrați de carbon, lipide, vitamine și minerale.

Proteinele sunt îndeosebi de origine lactată, iar la cei care nu tolerează laptele, din extracte de soia. Întrucât nu provoacă tulburări dispeptice, se preferă preparatele proteice cu lanțuri scurte de peptide care au o osmolaritate scăzută și sunt mai ușor acceptate din punct de vedere fiziologic.

Glucidele recomandate în alimentația prin sondă nasogastrică sunt polimeri de glucoză. Preparatele comerciale Caloreen, Polycose și Polycal sunt hidrolizate de amidon cu conținut foarte scăzut în molecule de glucoză, dar bogate în polimeri ai acesteia (de câte 5 molecule de glucoză). Ele au avantajul de a avea o osmolaritate de 1/5 din cea a soluțiilor glucozate. Folosirea monomerilor de glucoză ca sursă hidrocarbonată este dezavantajoasă, întrucât precipită instalarea diareei. Lactoza din lapte are reputația de a induce de asemenea diaree, datorită unui deficit anterior de lactoză sau căpătat în urma subnutriției.

Grăsimile sunt procurate din diverse preparate lipidice : Colagen (50% emulsie de ulei de arahide și apă) sau Duocal (mixtură de trigliceride cu lanț mediu, cu lanț lung și polimeri de glucoză). Dacă apare malabsorbția grăsimilor, steatoreea poate fi evitată, substituind trigliceridele cu lanț mediu prin cele cu lanț lung. Datorită acestui inconvenient, trigliceridele cu lanț mediu se introduc în dietă în mod gradat. Ele au însă alte avantaje. Având o lungime mai mică, pot fi parțial solubile cu apa și pot fi mai ușor absorbite decât cele cu lanț lung, chiar în absența bilei sau lipazei. În plus, trigliceridele cu lanț mediu scurtcircuitează absorbția limfatică, trecând direct în circulația portală.

Dintre preparatele lipidice care conțin predominent trigliceride menționăm : Triosorbon și Supranutril MCT.

Vitaminele și *mineralele* trebuie să completeze aportul nutritiv asigurat în condiții de alimentație prin sonda nasogastrică. Se folosesc diverse produse multivitaminice și multiminerale.

Deosebit de eficace este preparatul Seravit care, raportat la 100 g, conține următoarele elemente : magneziu 1 250 mg, fier 83,2 mg, zinc 83,2 mg, ioduri 0,67 mg, mangan 12,4 mg, cupru 8,2 mg, molibden 666 μg, crom 90 μg, fosfor 1 600 mg, vitamină A 6,5 mg, vitamina E 166 mg, vitamina C 566 mg, vitamina B_1 11,6 mg, vitamina B_2 11,6 mg, piridoxină 15 mg, nicotinamidă 83,2 mg, acid pantotenic 36,64 mg, inozitol 184 mg, vitamina D_3 38 μg, vitamina B_{12} 36 μg, acid folic 1 660 μg, biotină 1 160 μg, vitamina K_1 3 920 μg.

Osmolaritatea amestecului alimentar are o importanță deosebită în obținerea unei bune stări de nutriție. Acest lucru este datorat faptului că în condițiile unei osmolarități prea ridicate comparativ cu cea a plasmei, se atrage apa în lumenul intestinal și se produce diareea (implicit se pierd o mare parte din principiile nutritive asigurate prin hrană). Pentru a se atinge o osmolaritate de 280—300 mosm/l, amestecul

Scanned with OKEN Scanner

alimentar trebuie compus dintr-o gamă largă de proteine, polimeri de glucoză cu greutate moleculară mare și trigliceride cu lanțuri lungi de carbon.

Unii autori sunt de părere că mult mai importantă este osmolaritatea pe unitate de timp, decât cea pe unitate de volum. Astfel, dacă preparatul nutritiv are o osmolaritate mai ridicată decât a plasmei, el poate fi utilizat cu rezultate foarte bune, dacă se încetinește ritmul său de infuzie.

Realimentarea se face progresiv, începând cu 500 calorii pe zi și 30 g proteine, adăugându-se la 2 zile câte 300—500 calorii, până la atingerea a 2 500—3 000 calorii și 120—150 g proteine. Amestecul nutritiv standard conține 1 cal/1 ml. Trebuie avut grijă să nu se depășească 300 ml/oră, după care realimentarea se poate relua la 3—4 ore. După instilație, pe sondă se introduce ser fiziologic pentru a o spăla. Ea nu trebuie menținută mai mult de 15 zile, căutându-se ca în acest interval să se recapete potențialul de alimentare orală.

ALIMENTAȚIA PARENTERALĂ

După unii autori, întrebuințarea ei este justificată doar în rare situații, datorită numeroaselor inconveniente ce duc la creșterea mortalității. Ea reprezintă o soluție de realimentare complementară și tranzitorie. Instituirea sa se realizează în condițiile în care alterarea stării generale a bolnavului este deosebit de severă, necesitând reechilibrarea bolnavului în secțiile de terapie intensivă. Calea de abord venoasă este reprezentată de venele periferice, vena jugulară, subclavie, femurală, iliacă și safenă. Poate fi întrebuințat și un cateter, introdus direct în atriul drept. Condițiile de sterilitate din camera bolnavului, de la nivelul inserției cutanate a cateterului, ale soluțiilor mânuite pentru perfuzie și heparinizarea periodică a cateterului sunt aspecte fundamentale pentru a preîntâmpina infecțiile locale, generale și trombozele.

Concomitent cu echilibrarea hidroelectrolitică, care constituie primul obiectiv al alimentației parenterale (vezi tratamentul fiziopatologic), se asigură un aport caloric substanțial și o gamă largă de principii nutritive.

Necesarul caloric, estimat la cel puțin 2 000 de calorii pe zi este asigurat predominant din glucide și lipide.

Dintre glucide, cel mai frecvent utilizată este glucoza, care se administrează în soluții de 20%.

Lipidele se administrează sub formă de emulsii comercializate sub diferite denumiri : Lipofundin, Intralipid, Travamulsion etc. (tabelul 5).

Un accent deosebit se pune în prezent pe includerea în componența soluțiilor lipidice a trigliceridelor cu lanț mediu (MCT), în defavoarea celor cu lanț carbonic lung (LCT). Explicația este dată de oxidarea mai rapidă a MCT în ficat, posibilitatea utilizării lor în țesuturile extrahepatice și a faptului că nu necesită prezența carnitinei pentru a traversa membrana mitocondriilor din țesuturile extrahepatice.

Aportul proteic este furnizat prin perfuzii cu plasmă, sânge, hidrolizate proteice și soluții de aminoacizi. Plasma și sângele total restabilesc masa sangvină și corectează anemia, ele neconstituind o veritabilă alimentație proteică. Aminoacizii din proteinele plasmatice sunt

TABELUL 5

Constituenții unor soluții lipidice perfuzabile

Lipofundin MCT/LCT (raportare la litru)	Lipofundin MCT/LCT 10%	Lipofundin MCT/LCT 20%
Ulei din boabe de soia (g)	50	100
Trigliceride cu lanț mediu (g)	50	100
Lecitină din ouă (g)	12	12
Glicerol (g)	25	25
Valoare calorică (Kcal)	1 058	1 910
Lipofundin S (la litru)	**Lipofundin S 10%**	**Lipofundin 20%**
Ulei de soia (g)	100	200
Lecitină de boabe de soià (g)	7,5	15
Glicerol (g)	25	25
Valoare calorică (Kcal)	1 068	2 035
Travamulsion (la litru)	**Travamulsion 10%**	**Travamulsion 20%**
Ulei din boabe de soia (g)	100	200
Fosfatide din ou (g)	12	12
Glicerină (g)	22,5	22,5
Valoare calorică (Kcal)	1 100	2 000

eliberați abia după câteva zile și, atunci, în mod incomplet. Iată de ce în practica clinică se utilizează cel mai frecvent soluțiile de aminoacizi și hidrolizatele de proteine.

Compoziția soluțiilor de aminoacizi trebuie să se apropie cât mai mult de concentrația aminoacizilor intracelulari, a căror proporție optimă asigură sinteza adecvată a proteinelor.

În alimentația denutriților se recurge la diverse preparate comerciale, dintre care cele mai întrebuințate sunt: Aminofusin, FreAmine, Azonutril, Aminoplasmal, Totamine, Synthamin, Travasol, Vamin. Compoziția unora din soluțiile de aminoacizi amintite o prezentăm în tabelul 6.

TABELUL 6

Constituenții unor soluții de aminoacizi perfuzabile

Preparatul	Azot (g/l)	Val. calorică (KJ/l)	Electroliți (mmol/l)				Alți componenți/litru
			K^+	Mg^{2+}	Na^+	Cl^-	
Aminofusin 1000	7,6	4 200	30	5	40	14	Sorbitol vitamin
Aminoplasmal L_{10}	16,06	1 700	25	2,5	48	62	$H_2PO_4^-$ — 9 mmol, malat 7,5 mmol
Aminoplex 14	24,9	2 600	30	2,5	35	67	Acid malic
FreAmine 10%	15,3	1 650	—	—	10	<2	HPO_4^{2-} 10 mmol
Synthamin 9	9,1	1 000	60	5	73	70	$H_2PO_4^-$ —30 mmol
Vamin 9	9,4	1 000	20	1,5	50	55	Ca^{2+} 2,5 mmol

Scanned with OKEN Scanner

Ritmul de administrare a acestor surse de aminoacizi se face cu 2 ml/kg. corp și pe oră sau chiar mai lent. Trebuie menționat că Azonutrilul, FreAmine și Aminofusinul, în perioada de trecere spre alimentația orală scad apetitul și reduc aportul nutritiv cu 30%, aspect care nu se întâlnește în cazul folosirii soluției de Vamin.

Hidrolizatele proteice se folosesc în cantități de 50—100 g/zi.

Vitaminele se pot administra pe cale intravenoasă, în amestecuri a căror compoziție a fost stabilită în mod diferențiat pentru copii și adulți, așa cum rezultă din tabelul 7.

TABELUL 7

Compoziția formulei vitaminice parenterale

	Adulți	Copii
Vitamina A mg (UI)	0,99 (3 300)	0,7 (2 300)
Vitamina D_2 µg (UI)	5 (200)	10 (400)
Vitamina E mg (UI)	10 (10)	7 (7)
Vitamina K_1 mg	0	0,2
Tiamină mg	3	1,2
Riboflavină mg	3,6	1,4
Niacină mg	40	17
Piridoxină mg	4	1
Pantotenat mg	15	5
Biotină µg	60	20
Acid folic µg	400	140
Ciancobalamină µg	5	1
Acid ascorbic mg	100	80

O parte din aceste vitamine se alterează în condițiile în care sunt introduse în amestecuri de aminoacizi, lipide și hidrați de carbon sau când viteza de perfuzare este prea lentă (ex. vitamina A) etc.

Oligominerale prescrise în alimentația parenterală sunt necesare refacerii unei părți din potențialul enzimatic al organismului. Cantitățile recomandate pentru principalele oligoelemente este prezentată în tabelul 8 :

TABELUL 8

Cantitățile zilnice de oligoelemente administrate i.v. în denutriția severă

	Adulți	Copii (µg/kg-corp)
Zinc	2,5—4,0 mg	300 ± 100
Cupru	0,5—1,5 mg	20
Crom	10—15 µg	0,14—0,2
Mangan	0,15—0,8 mg	2—10

Complicațiile alimentației parenterale. Alimentația parenterală nu este lipsită de riscuri, uneori cu deznodământ dramatic. Dintre acestea men-

Scanned with OKEN Scanner

ționăm: inflamațiile la locul de inserție venoasă a cateterului urmate de tromboză venoasă, abcesele locale, complicațiile metabolice (tabelul 9).

TABELUL 9

Complicațiile metabolice ale nutriției parenterale

Complicații date de glucide	Complicații date de aminoacizi
hipoglicemia hiperglicemia coma hiperosmolară	creșterea ureei sangvine hiperamoniemia tulburări acidobazice encefalopatie hepatică
Complicații date de lipide	Tulburări acidobazice
supraîncărcare lipidică	Toxicitate hepatică
reacții acute	Deficiență de acizi grași esențiali
alterarea funcției pulmonare	Deficiențe minerale și vitaminice
depresia imunității	
alterarea utilizării lipidice	

Hipoglicemia se poate instala după administrarea prelungită de soluții hipertone de glucoză. Acestea, stimulând energic secreția de insulină, creează temporar în cazul în care perfuzia este oprită brusc, un excedent de insulină care reduce glicemia sub pragul minim fiziologic.

Din aceste considerente, când hrănirea parenterală se apropie de sfârșit, infuzia se reduce treptat în decurs de peste 24 de ore. De asemenea, se reia alimentația orală cu produse hidrocarbonate cu absorbție lentă.

Hiperglicemia se instalează datorită unei infuzii prea rapide de glucoză hipertonă sau apariției unei stări septice al cărei focar poate fi găsit uneori chiar în zona instalării cateterului. În cazul infuziei prea rapide a glucozei, bolnavii pot prezenta greață, vomismente, anxietate, crampe abdominale, transpirații.

Coma hiperglicemică hiperosmolară se insta-

Coma hiperglicemică hiperosmolară se instalează dacă hiperglicemia persistă netratată. Această tulburare metabolică are un grad înalt de mortalitate. Întrucât evoluează cu somnolență, dezorientare și comă, poate fi confundată cu un accident vascular cerebral — posibilitate cu care, de fapt, coma hiperosmolară se poate complica.

Supraîncărcarea lipidică parenterală poate fi cauza instalării unor accidente trombotice și acumulării de grăsimi în artere, plămâni etc. De aceea în practica medicală se recomandă perfuzarea a 500 ml în 3—5 ore pentru emulsiile lipidice 10% sau în 5—7 ore pentru emulsiile lipidice 20%. Volumul total administrat zilnic nu trebuie să depășească 30 ml/kg-corp pentru emulsiile 10% sau 15 ml/kg—corp pentru emulsiile 20%.

Scanned with OKEN Scanner

Reacțiile acute la perfuzarea lipidică sunt neobișnuite și tranzitorii, manifestându-se prin febră, tremurături, dureri de spate.

Depresia imunității este rareori consemnată și constă în alterarea imunității mediate celular și a funcției granulocitare.

Alterarea utilizării lipidelor perfuzate se poate constata dacă după 6 ore de la infuzia lipidică sângele nu se clarifică. Aceasta presupune lipsa unor factori implicați în inițierea metabolizării lipidelor infuzate.

Creșterea ureei sangvine în timpul perfuziilor cu aminoacizi este anormală (exceptând uneori creșteri ușoare) semnificând alterarea funcției renale.

Hiperamoniemia se întâlnește îndeosebi la neonatalii hrăniți parenteral cu soluții de aminoacizi. Această complicație poate fi prevenită prin administrarea unor cantități adecvate de arginină în soluțiile nutriționale, întrucât ea este esențială pentru metabolismul amoniacului în cadrul ciclului ureogenetic.

Acidoza metabolică poate apărea uneori în cadrul alimentației parenterale. Este o acidoză hipercloremică și se datorează catabolismului aminoacizilor cu eliberare de ioni de hidrogen, prezenței unui exces de cloruri în cadrul nutriției și existenței unei acidități titrabile în unele soluții folosite pentru hrănire. Prevenirea și tratarea acestei acidoze constă în reducerea cantității de cloruri și creșterii proporției de acetat. Fiecare ion de acetat consumă, când este metabolizat, un ion de hidrogen.

Toxicitatea hepatică este probată uneori de creșterea transaminazelor, fosfatazei alcaline și a bilirubinei. Cauza acestor modificări este necunoscută.

Deficiențele minerale se instalează dacă, concomitent cu aportul glucidelor, lipidelor și aminoacizilor care cresc necesarul celular al mineralelor nu se asigură un aport corespunzător al acestora. Astfel, hipofosforemia apare după 2—4 zile de la începutul alimentației parenterale. Simptomele nu se instalează, dacă fosforemia nu scade sub 0,35 mmol/l, când încep primele manifestări : anorexie, slăbiciune, dureri osoase, rigidități articulare, urmate apoi de parestezii, tremurături, stări confuzionale și chiar comă.

Hipomagneziemia apare după o săptămână de la începutul alimentației parenterale și se manifestă prin slăbiciune musculară, fasciculații, tetanie, depresie etc. Deficitul poate fi rapid corectat prin administrarea a 40 ml din soluția de 10% de sulfat de magneziu.

Deficitul de zinc se caracterizează prin rash-uri cutanate, căderea părului, diaree, alterarea senzației olfactive și gustative, depresie. Manifestările apar după două săptămâni de la începerea hrănirii parenterale.

Deficitul de vitamine este cu atât mai evident cu cât nevoile metabolice cresc (prin aportul de glucide, proteine, lipide), iar aportul lor este scăzut sau absent. Spre exemplu, în condițiile perfuziei de aminoacizi printre care se găsește și metionina, poate apare un deficit acut de folați responsabili de instalarea pancitopeniei. Dacă se adaugă și o carență de B_{12}, tabloului hematologic alterat i se asociază și o neuropatie nutrițională.

Evaluarea corectă a factorilor favorizanți ai instalării denutriției reprezintă cheia succesului terapeutic. În absența depistării și înlăturării acestora, creșterea evidentă și de durată în greutate nu poate fi realizată. Acest lucru implică o atentă analiză a modului de alimentare din ultimele luni sau săptămâni ale pacientului, cantitatea și calitatea diverselor principii nutritive consumate, gusturile și preferințele culinare, starea danturii, existența unor tulburări psihice sau a unor afecțiuni — ca pancreatita cronică, maladia canceroasă, boli hepatice și gastrointestinale, hipertiroidie, stări febrile prelungite etc.

În funcție de starea clinică, tratamentul trebuie strict individualizat, necesitând perseverență și intransigență din partea cadrelor medicale.

Unele maladii pot beneficia de măsuri terapeutice cu efecte spectaculoase (ex. : antibioterapia în infecțiile severe ; eliminarea unor droguri ca PAS, oxifenisatină sau neomicină — implicate în inducerea și întreținerea enteropatiei medicamentoase ; îndepărtarea unor alergeni corelați cu instalarea sindromului de malabsorbție), în timp ce altele necesită o îngrijire îndelungată ce se poate întinde pe parcursul mai multor luni sau ani (ex. : hepatita cronică, ciroza hepatică, pancreatita cronică, nevroza etc.).

În unele situații se reușește o ameliorare temporară sau cel mult o stagnare a pierderii în greutate, dată fiind starea gravă în care se găsesc pacienții. În astfel de cazuri, deficitul ponderal capătă un rol secundar în prioritățile terapeutice (ex. cancerul).

De multe ori, măsurile care se iau depășesc sfera unei singure specialități medicale, fiind necesară cooperarea interdisciplinară. Spre exemplu, în cazul anorexiilor nervoase, în afara indicațiilor dietetice stabilite de nutriționist, este nevoie de o psihoterapie energică care să scoată pacientul din sfera problemelor care generează și întreține lipsa poftei de mâncare.

Sursele de nevroză trebuie elucidate, dar fără grabă excesivă, pentru a nu crea focare de excitație suplimentare capabile să accentueze starea de încordare a bolnavului. Se recomandă totodată odihna prin repaus prelungit la pat, până când se câștigă 2—3 kg, apoi se permite mobilizarea de scurtă durată, de două ori pe zi, mărind progresiv timpul de părăsire a patului, cu o oră în plus pentru fiecare kilogram de greutate câștigat.

Dificultăți deosebite se întâlnesc când anorexia nervoasă este asociată cu consumul excesiv de alcool. Rolul psihoterapiei devine în astfel de situații major. De modul în care se reușește a se degaja din sfera preocupărilor bolnavului factorii anorexigeni (atât prin mijloace medicamentoase, cât și prin înlăturarea psihoterapică a stărilor obsesive) depinde câștigul în greutate.

În cazul afecțiunilor organice cronice, regimul dietetic și tratamentul medicamentos al bolii de bază sunt capabile să restabilească, o dată cu ameliorarea suferinței cauzale, câștigul ponderal. Chiar dacă terapia este de durată, bolnavul trebuie să aibă încredere în posibilitățile recuperatorii oferite de medicina modernă și să nu dezarmeze, dacă redresarea greutății sale se face mai lent.

Scanned with OKEN Scanner

Acest tratament urmărește remedierea unor componente generale ale denutriției, favorizate de contextul etiopatogenic al sindromului. Terapia este strict adaptată stadiului evolutiv al afecțiunii. Se are în vedere îndeosebi corecția dezechilibrului hidroelectrolitic, hipoproteinemiei, hipoglicemiei, hipovitaminozelor, anemiei și hipotermiei.

Dezechilibrul hidroelectrolitic. Balanța hidroelectrolitică este profund modificată în formele severe ale denutriției. În astfel de cazuri, corecția tulburărilor hidroelectrolitice reprezintă etapa terapeutică premergătoare reabilitării nutriționale.

Tratamentul trebuie să țină seamă de particularitățile tulburărilor instalate : hipovolemie cu hipoosmolaritate și hiponatremie moderată, asociată frecvent cu exces sodic intracelular ; depleție potasică a celulelor, fără o evidentă hipokalemie ; acidoză metabolică ușoară sau moderată care diminuează sau dispare când se restabilește echilibrul hidroelectrolitic și aportul caloric corespunzător (oral sau parenteral) ; toleranță crescută la hipocalcemie, datorată pe de o parte faptului că acidoza produce o relativă creștere a calciului ionic, iar, pe de alta, faptului că hipoproteinemia scade capacitatea albuminelor de a lega ionii de calciu ; scăderea pool-ului de magneziu — cu sau fără hipomagneziemie.

Repleția hidrică trebuie să asigure o diureză pe 24 de ore de cel puțin 200 ml la copii și 500 ml la adulți. Atunci când este posibil, se preferă asigurarea aportului lichidian pe cale orală sau nasogastrică. Inițial se dau 10 ml/kg-corp/oră la fiecare 1—2 ore, cantitatea administrată fiind ulterior modificată în funcție de răspunsul pacientului. Pacienții care urinează trebuie să primească aproximativ 6 mEq/kg-corp și pe zi de potasiu, 2—3 mEq/kg-corp/zi de sodiu și 2—3 mEq/kg-corp/zi de calciu.

În absența diurezei, administrarea potasiului este contraindicată. În cazul existenței diareei sau a vărsăturilor, pentru a compensa pierderile electrolitice suplimentare, se crește compensator aportul lichidian și mineral (aproximativ 35 mEq Na și 30 mEq de K la un litru de produs eliminat).

Pe lângă măsurile terapeutice menționate, trebuie introdus cât mai repede calciu, eventual alternându-l cu soluțiile electrolitice amintite. Acest lucru poate fi făcut de obicei la 4—6 ore după începerea rehidratării orale. Aportul total de potasiu poate atinge 8—10 mEq/kg-corp/zi.

În formele severe de hipovolemie, iminență de șoc, vărsături incoercibile, se impune administrarea de lichide pe cale intravenoasă.

Potasiul (utilizat doar în condițiile păstrării diurezei) și sodiul nu trebuie să depășească 6 și respectiv 3 mEq/kg-corp/zi, iar glucoza 15—30 Kcal/kg-corp/zi. În prima oră de tratament, în funcție de starea pacientului, se introduc i.v. 10—30 ml/kg-corp de lichide. Cantitățile ulterioare de lichide se dau la 2—4 ore. Pierderile hidroelectrolitice suplimentare (prin diaree și vărsături) trebuie compensate cu 3 mEq de sodiu, 3 mEq de potasiu, 6 mEq de clor și 15 Kcal la 100 g de produs eliminat.

Creșterea pulsului și a frecvenței respiratorii, luarea în greutate, apariția ralurilor pulmonare și a edemelor (sau exacerbarea acestora din urmă) indică hiperhidratarea. Creșterea pulsului și a frecvenței respiratorii asociate pierderii în greutate, scăderea debitului urinar și con-

tinuarea pierderilor hidroelectrolitice prin diaree sau vărsături sugerează o terapie ineficientă.

Creşterea uşoară cu 0,5—1 g/dl a proteinelor plasmatice ajută la prevenirea părăsirii rapide a apei din compartimentul intramuscular la bolnavii cu hipoproteinemie severă (sub 3 g/dl), anurie, semne de hipovolemie sau tendinţă la colaps. Acest lucru poate fi obţinut administrând plasmă în cantităţi de 10 ml/kg-corp în 1—2 ore, urmată de 20 ml/kg-corp pe oră din mixtura de 2 părţi dextroză 5% şi o parte de ser fiziologic timp de 1—2 ore. Dacă diureza nu se îmbunătăţeşte, doza de plasmă poate fi repetată.

În ceea ce priveşte pool-ul magnezian, acesta trebuie corectat din fazele iniţiale ale echilibrării hidroelectrolitice, chiar dacă concentraţia sa sangvină este normală. Carenţa de magneziu poate duce în mod secundar la instalarea semnelor de spasmofilie. Se începe prin a se administra acest mineral pe cale i.v. sau i.m., urmat de aportul său oral, dozele orientându-le în funcţie de concentraţia sa serică.

În lipsa posibilităţilor de monitorizare, se recurge la soluţia de sulfat de magneziu 20%, din care se introduce la adulţi i.v. o fiolă pe zi. Se continuă apoi cu administrarea orală a lactatului de magneziu în doză de 1 g/zi.

Acidoza metabolică asociată tulburărilor hidroelectrolitice nu necesită în general măsuri terapeutice speciale, întrucât simplul aport caloric restabileşte echilibrul acidobazic. De aceea este forţată nota privind administrarea de rutină a bicarbonatului sau THAM-ului în redresarea *p*H-ului sangvin. Ele pot fi întrebuinţate doar când *p*H-ul sangvin este sub 7,25, cel urinar sub 5 şi când apar semne clinice de acidoză.

Hipoalbuminemia. Se corectează prin administrarea de plasmă, hidrolizate proteice şi soluţii de aminoacizi. Se preferă hidrolizatele proteice în doze de 50—100 g şi soluţiile de aminoacizi, a căror prezentare a fost făcută o dată cu descrierea alimentaţiei parenterale. Cantităţile administrate se fac sub controlul repetat al proteinemiei şi supravegherea clinică a bolnavului (dispariţia edemelor, creşterea diurezei etc.).

Hipoglicemia. Reducerea glicemiei sub limitele fiziologice apare doar în stadiile avansate ale denutriţiei, întrucât până în această etapă, organismul prin neoglucogeneza hepatică, plecând de la proteinele şi lipidele endogene, este capabil să asigure o concentraţie relativ normală a glucozei sangvine. Instalarea hipoglicemiei se combate prin aportul oral sau parenteral al hidraţilor de carbon. În formele critice se administrează 20—30 ml din soluţia glucozată 33%, după care se continuă cu perfuzii cu glucoză hipertonă (10—20%) sau cu hidraţi de carbon administraţi oral.

Hipotermia. Scăderea temperaturii corpului sub 35,5°C este datorată alterării mecanismelor de termoreglare şi scăderii disponibilităţii principiilor nutritive calorigene. Aportul repetat de glucoză se pare că ridică relativ rapid temperatura corpului. În cazul în care se creşte temperatura mediului ambiant, temperatura corporală trebuie monitorizată, întrucât aceşti pacienţi devin uşor hipertermici. Se preferă menţinerea unei temperaturi ambiante cuprinsă între 30—33°C.

Hipovitaminozele. Combaterea lor se face în paralel cu asigurarea celorlalte principii nutritive. Subdozarea aportului vitaminic duce la instalarea aşa-numitei „boli de realimentare", datorită carenţei substratului coenzimelor vitaminice. Vitaminele se pot asigura pe cale orală

Scanned with OKEN Scanner

sau intravenoasă. O remarcă deosebită trebuie făcută asupra deficienței severe de vitamină A. Carența devine și mai evidentă când se reîncepe alimentarea calorico-proteică, putându-se instala leziuni oculare. În prima zi de tratament, la copii se dau 50 000—100 000 UI, iar la adolescenți și adulți 100 000—200 000 UI. Terapia sa continuă apoi cu 5 000 UI pe zi. La pacienții simptomatici, doza inițială trebuie repetată încă 2 zile. În cazul instalării ulcerațiilor corneene, în paralel cu administrarea vitaminei A, se aplică intraocular atât picături din soluția de atropină 1%, cât și unguente sau soluții cu antibiotice, până când ulcerațiile se vindecă.

Anemia severă. Transfuziile de sânge se prescriu doar în eventualitatea în care hemoglobina este sub 4 g%, când se instalează semne de hipoxie și/sau insuficiență cardiacă. Se poate recurge la sânge integral în doze de 10 ml/kg-corp sau masă eritrocitară (6 ml/kg-corp). Transfuzia se administrează în ritm lent de-a lungul a 3 ore și se repetă la nevoie după 8—24 ore. Ulterior terapia se continuă cu preparate de fier, vitamină C (400 mg împreună cu fiecare doză de fier), vitamina B_{12} 100 μg/zi, acid folic 2—5 mg/zi, piridoxină 50—200 mg/zi. În unele situații se pot asocia și steroizi anabolizanți care stimulează hematopoieza.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Terapia medicamentoasă este mai puțin eficientă în denutriție, exceptând anumite situații în care reducerea aportului alimentar este rezultatul unor tulburări psihice (anorexia nervoasă). Gama produselor farmaceutice este diversă, cuprinzând medicamente anabolizante, orexigene, antidepresive, anxiolitice și simptomatice.

MEDICAȚIA ANABOLIZANTĂ

Întrebuințarea acestei medicații se face în scopul limitării catabolismului proteic. Dacă în primele faze ale denutriției acesta are un caracter compensator, menit să asigure o parte din energia organismului, în etapele avansate ale maladiei duce la degradarea proteinelor tisulare, ceea ce alterează sever prognosticul vital al bolnavului. De aceea medicația anabolizantă, prin caracterul său opozant catabolismului proteic, reușește cel puțin în parte să conserve proteinele structurale și funcționale ale organismului.

Insulina. Este unul din preparatele farmaceutice cu proprietăți anabolizante remarcabile. Alături de aceste efecte, prin inducerea unor ușoare hipoglicemii (la doze de 16—20 UI insulină cu acțiunea rapidă administrată subcutanat), ea stimulează apetitul și implicit aportul alimentar. Prin aceasta, insulina se dovedește eficientă îndeosebi în cazurile de denutriție instalate prin inapetență. Ea poate fi de asemenea întrebuințată în condițiile alimentației parenterale cu glucoză hipertonă, când la fiecare 2 g de glucoză se adaugă în flaconul perfuzibil o unitate de insulină cu acțiune rapidă (insulină cristalină, actrapid etc.). Prin

Scanned with OKEN Scanner

aceasta se facilitează pătrunderea glucozei în celule și orientarea anabolică a metabolismului.

Steroizii anabolizanți. Sunt substanțe al căror beneficiu terapeutic este amplificat de asigurarea unei alimentații calorico-proteice adecvate. Principalii steroizi cu acțiune predominant anabolizantă sunt redați în tabelul 10. Întrebuințarea lor nu este însă lipsită de reacții secundare.

TABELUL 10

Steroizi cu acțiune predominant anabolizantă

Grupa chimică	Medicamentul	Calea de administrare	Doza obișnuită
Derivați de esteri ai testosteronului și ai unor steroizi înrudiți	Nandrolonă fenilpropionat (Durabolin, Nerobolil, Norbetalon)	i.m.	10—15 mg o dată pe săptămână
	Nandrolonă decanoat (Decadurabolin, Decanofort)	i.m.	50 mg o dată la 1—2 săptămâni
	Metenolonă acetat (Primobolan)	i.m. oral	20 mg la 2—3 zile 10—20 mg/zi
	Metenolonă enantat (Primobolan-depot)	i.m.	100 mg o dată la 2—3 săptămâni
Derivați de 17α-metiltestosteron	Metandienonă (Dianabol, Naposim, Nerobol)	oral	5—20 mg/zi
Derivați de 17α-metil-dehidrotestosteron	Oximetolonă (Anadrol, Nasteron, Pardroyd, Plenastril)	oral	5—10 mg/zi
	Stanozolol (Androstanozole, Stromba, Strombaject)	oral i.m.	6 mg/zi 50 mg la 1—2 săptămâni
Derivați de 17α-etil-19-nortestosteron	Noretandrolonă (Nilevar)	oral	30 mg/zi
	Etilestrenol (Orgabolin)	oral	1—6 mg/zi
Nucleu steroidic modificat	Oxandrolonă (Antitriol)	oral	5—10 mg/zi
	Testolactonă (Fludestrin, Teslac)	oral i.m.	150—200 mg/zi 100 mg de 3—5 ori pe săptămână

Dintre acestea menționăm : accentuarea caracterelor sexuale secundare la bărbat, îngroșarea vocii, hirsutism, acnee vulgară, icter colestatic, tulburări de ciclu menstrual, retenție hidrosalină, oprirea creșterii la copii (prin calcificarea precoce a cartilajelor de creștere). Printre steroizii cei mai întrebuințați în denutriție se numără metandienona și nandrolonul.

Metandienona este un anabolizant proteic cu slabe efecte virilizante. Crește apetitul și curba ponderală, ameliorează starea generală și antagonizează efectul catabolic al glucocorticoizilor (crescuți în denutriție).

Scanned with OKEN Scanner

Dintre reacțiile adverse specifice acestui medicament se remarcă tulburările menstruale, tumefacția sânilor, edeme, fenomene de virilizare la femei. În afara dozelor de 5—10 mg prescrise la adult, produsul se administrează la copii de 3—7 ani, în doze de 0,5—1 mg/zi și la cei de 7—14 ani în doze de 1—2 mg/zi. Acest medicament este contraindicat în insuficiența cardiacă, epilepsie, cancer prostatic, perioada de creștere (la copii), migrene, hipertensiune arterială.

Nonandrolon decanoat este un steroid anabolizant cu acțiune de lungă durată și cu efecte virilizante minime. La adulți se administrează 50 mg i.m., la 3—4 săptămâni, în cure de 6 injecții. Datorită acțiunii sale antiestrogenice, poate fi cauză de tulburări menstruale și disovulație. Diminuează de asemenea toleranța la glucide și poate determina creșterea trigliceridemiei.

MEDICAȚIA OREXIGENĂ

Întrebuințarea acestei medicații reprezintă un progres important în terapeutica bolnavilor denutriți și inapetenți. Produsele farmaceutice aparținând acestei grupe medicamentoase acționează asupra centrilor din hipotalamus, intervenind asupra comportamentului alimentar fie prin stimularea apetitului, fie prin prelungirea timpului de instalare a sațietății. Rezultatele nu sunt similare la toți bolnavii anorexici.

Printre primele produse folosite în scop orexigen menționăm antagoniștii histaminici și serotoninei. Dintre acestea cele mai întrebuințate sunt cyproheptadina (Peritol, Periactin), recomandată în doze de 12—16 mg/zi, în 3 prize și BC 105 (Pizotifen) în doze de 1—3 mg/zi.

În terapia anorexiei nervoase, rezultate bune au fost obținute și cu naloxone, un antagonist al opioidelor. El acționează și asupra metabolismului bazal, pe care îl reduce în perioada realimentării, ducând astfel la o mai rapidă creștere în greutate. Produsul se administrează pe cale intravenoasă.

Tetrahydrocannabinolul este un component psihoactiv al marijuanei, având reputația de a stimula apetitul și câștigul ponderal. Studiile din ultimul timp îl consideră însă ineficient și cu reacții secundare care impun întreruperea administrării sale.

Agoniștii selectivi dopaminergici se dovedesc utili în combaterea inapetenței. Din această grupă de substanțe farmacoterapice se folosesc pimozidul 5—10 mg/zi și sulpiridul 100—300 mg/zi.

MEDICAȚIA ANTIDEPRESIVĂ ȘI ANXIOLITICĂ

Această categorie de produse farmacologice își găsește eficiența la bolnavii a căror denutriție s-a instalat secundar anorexiei nervoase. Depresia și anxietatea însoțesc și întrețin inapetența, iar combaterea lor poate duce la o îmbunătățire sesizabilă a apetitului. Ca antidepresive s-au încercat antidepresivele triciclice ca imipramina 25—50 mg/zi, Amitriptilina 25—50 mg/zi, Nortriptilina 75 mg/zi.

Nu în toate situațiile rezultatele terapeutice au fost favorabile.

Ca anxiolitice se preferă benzodiazepinele administrate cu 30 de minute înaintea meselor. Se pare că pe această cale se ameliorează pe de

Scanned with OKEN Scanner

o parte stările anxioase legate de unele probleme sociale ce preocupă într-atâta subiectul, încât acesta refuză să se alimenteze, iar pe de altă parte, stările fobice față de nutriție. În cazul în care există o afectare pronunțată a ficatului în urma denutriției se recomandă Lorazepam (0,5—1 mg/zi) sau Oxazepam (15—30 mg/zi), care nu sunt metabolizate în ficat. La pacienții cu marcate fenomene obsesive care impun constrângeri alimentare se pot folosi cu rezultate mulțumitoare Clomipramine și Fluoxetine.

MEDICAȚIA SIMPTOMATICĂ

Exceptând stările depresive și anxioase, a căror terapie a fost prezentată separat, medicația simptomatică caută să reducă în intensitate sau chiar să elimine anumite stări de disconfort dezagreabile: dureri abdominale (xilină 1%—2 linguriță înainte de mese), balonări (medicamente absorbante, cărbune medicinal), stări emetizante (Metoclopramid, Emetiral, Torecan), epigastralgii secundare încetinirii evacuării gastrice (Domperidone, Metoclopramid).

FITOTERAPIA

Un rol important în recăpătarea poftei de mâncare îl au și plantele medicinale. Utilizarea lor în acest scop este foarte veche, existând documente care atestă vechimea seculară a terapiei. Mecanismul prin care ele acționează este centrat îndeosebi asupra stimulării secreției gastrice. Utilitatea lor terapeutică este modestă comparativ cu arsenalul farmacoterapic modern, dar întrucât există persoane inapetente care refuză medicația orexigenă, preferând doar fitoterapia pe motive strict subiective, folosirea acesteia din urmă este uneori benefică. Fitoterapia se folosește doar în cazurile ușoare.

Dintre numeroasele produse pe care le oferă farmacia verde în restabilirea apetitului cele mai importante sunt: rădăcina de ghințură, tințaura, lichenul de piatră, isopul, fructele de anason, coriandrul, fenicul, măghiranul, frunzele de tarhon.

Rădăcina de ghințură poate fi utilizată atât de copii, cât și de adult. Ea se administrează sub formă de infuzie, sau sirop. Infuzia se prepară dintr-o jumătate de linguriță de rădăcină la o cană de apă, din care se bea câte un sfert de cană înaintea meselor principale. Siropul se prepară dintr-o lingură de rădăcini, la care se adaugă 150 ml apă în clocot și care se lasă la macerat 6 ore, după care se filtrează. Se adaugă apoi 1/4 kg de zahăr, se fierbe și se filtrează din nou. Se iau 3—4 linguriță pe zi, înainte de mese.

Țințaura se utilizează ca infuzie sau sirop. Infuzia se prepară dintr-o linguriță de plantă, la 200 ml apă, din care se bea câte un sfert cu jumătate de oră înaintea meselor. Siropul din infuzie se face din 2 linguri de plantă la 300 ml apă, la care se adaugă după filtrare 1/2 kg de zahăr. Copiilor li se administrează câte un pahărel înaintea meselor principale.

Scanned with OKEN Scanner

Lichenul de piatră (se găsește în zona alpină a Carpaților) are gust amar. El stimulează, pe lângă secreția gastrică, pe cele biliară și pancreatică. Se folosește ca decoct administrat înainte de masă.

Isopul este utilizat ca infuzie (1—2 linguriță la o cană de apă), din care se beau 2 căni pe zi înainte de mese.

Fructele de anason, de coriandru și fenicul se folosesc sub formă de infuzii (o jumătate de linguriță de plantă la o cană de apă) și se beau 1—2 căni pe zi, înainte de mese. În același mod se procedează cu mărghiranul și frunzele de tarhon.

În centrele „Plafar" se găsește un *ceai tonic aperitiv,* preparat dintr-un amestec de rădăcini de ghințură, rizomi de obligeană, țintaură, pelin, măcese, coriandru. Se face o infuzie dintr-o jumătate de linguriță de amestec la o cană de apă și se beau 2 căni pe zi, cu jumătate de oră înaintea meselor principale.

PSIHOTERAPIA

Această metodă terapeutică joacă un rol important în restabilirea echilibrului psihic al denutriților, dirijând dorința acestora spre alimentație (în anorexiile psihogene) și întărind convingerea în ameliorarea stării de sănătate la cei la care scăderea ponderală este cauzată de afecțiuni organice. Prin analiza de specialitate se investighează dificultățile și temerile legate de aportul alimentar, căutându-se a se găsi remedii ca să trezească în pacient dorința de a depăși condiția psihică precară în care se găsește.

Se urmărește să se înlăture sentimentele, uneori greu conturate, care îndepărtează denutritul de la alimentație. Totodată, bolnavul trebuie îndreptat spre alte preocupări decât cele legate de deficitul ponderal și de cele care-l reține de la hrănire.

Unele metode psihoterapice dirijează gândirea bolnavului spre alimentație nu ca o necesitate de a-l îngrășa, ci ca o posibilitate de a-i crește energia mentală, de a găsi savoare și plăcere în preparatele culinare, de a-și recăpăta încrederea în viață și nenumăratele bucurii pe care le-ar putea avea în condițiile realimentării corecte și atingerii unei stări de nutriție adecvate.

Concomitent cu încercările de modificare a comportamentului alimentar, trebuie luate măsuri ca cei din jurul bolnavului să nu adopte o atitudine critică sau forțată privind aportul său nutritiv, ci să dovedească o atitudine înțelegătoare și parțial concesivă, astfel încât denutritul să nu găsească în mediul familial alte surse de insatisfacție care să-i reducă și mai mult dorința de hrănire. Membrii familiei nu trebuie să se grăbească a termina de mâncat înainte ca și bolnavul să-și fi acoperit o parte considerabilă din rația sa calorico-protetică, întrucât altfel, așteptarea din partea celorlalți ca pacientul să-și termine de mâncat poate deveni jenantă pentru acesta, forțându-l să refuze a consuma în totalitate preparatele servite.

În fazele avansate ale tratamentului psihoterapic se pot aplica în scop relaxant metode de hipnoterapie și hidroterapie, combinate cu sugestionarea pozitivă spre alimentație. Această asociere se pare că dă rezultate bune în recâștigul ponderal.

Scanned with OKEN Scanner

După corectarea parțială a deficitului ponderal în unele forme de denutriție, pentru restabilirea greutății corporale un aport important îi aduce cura hidrominerală. Efectele sale benefice se datoresc stimulării activității enzimelor digestive și secreției de suc gastric. Se mărește astfel pofta de mâncare și se favorizează absorbția principiilor nutritive.

Se întrebuințează îndeosebi apele minerale ce conțin sulf. Asupra secreției gastrice efecte bune se obțin folosind apele de la Someșani (izvoarele 1, 2, 3), Bazna, Slănic-Moldova (izvoarele 6, 8, 10, 13), Covasna (izvorul Arpad), Bixad (izvoarele Clara, Maria), Stoiceni (izvorul Tămăduirea), Călimănești (izvorul 7), Olănești (izvorul 24), Rădușăneni, Nifon, Govora, Bizușa (izvorul 1).

În ceea ce privește stimularea capacității de digestie intestinală și absorbție a hranei se recomandă utilizarea apelor de la Slănic-Moldova (izvoarele 1, 6, 10, 13), Stoiceni, Bixad, Cozia (izvoarele 1, 2, 3, 4), Mangalia (izvoarele 2 și 4), Govora (izvorul de cură internă), Bizușa (izvorul 1), Călimănești (izvorul 8), Herculane (izvorul Neptun-2).

Subliniem că efectele terapeutice, uneori spectaculoase, care se pot obține în urma unei cure hidrominerale sunt posibile numai sub stricta îndrumare a medicului balneolog. Modul de administrare, doza, ritmul repetării ingestiei hidrice, distanțele față de aportul alimentar, sunt numai câteva elemente de care depinde succesul terapeutic și care implică prezența activă a cadrelor sanitare de specialitate.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Denutriții sunt expuși la numeroase complicații, dată fiind capacitatea lor redusă de adaptare la agresiunile din mediul ambiant și de coordonare a unor funcții biologice.

Infecțiile. Sunt cele mai frecvente complicații ale denutriților. Deși uneori acestea sunt severe, putând amenința viața bolnavului, în mod paradoxal, manifestările clinice sunt insuficient de bine exprimate, tocmai datorită reactivității reduse a organismului. Semnele clasice ale sindroamelor infecțioase, ca febra, tahicardia etc. lipsesc, iar examenele de laborator indică absența leucocitozei, alterarea reacției antigen-anticorp și teste cutanate fals negative (ca cele de la tuberculină).

Antibioterapia nu se prescrie în mod profilactic, dar în momentul în care se suspectează instalarea unor infecții, ea trebuie începută imediat, chiar înainte de obținerea rezultatelor culturilor microbiene.

Alegerea medicației în absența izolării agentului infecțios variază în funcție de suspiciunea identității sale, de rezistența cunoscută față de unele antibiotice și de severitatea bolii. Când focarul de infecție este evident, se recoltează probe din acesta și se prescriu medicamente conform antibiogramei. Suspicionarea unei septicemii impune folosirea unor combinații de antibiotice cu spectru larg de genul cefalosporinelor din generația a III-a, cu aminoglicozide din generația a II-a sau a III-a. Concomi-

Scanned with OKEN Scanner

tent trebuie susținute funcțiile vitale (insuficiența respiratorie, colapsul vascular, alterarea contractilității miocardice) și combătută hipoglicemia.

Administrarea repetată de plasmă umană (10 ml/kg-corp pe zi) în primele 3—4 zile ale tratamentului duce la restabilirea mai rapidă a activității sistemului complement și, pe această cale, a posibilității de a face față agresiunilor infecțioase.

Trebuie avut în vedere că antibioterapia se aplică în condițiile în care funcțiile gastrointestinale, hepatice și renale sunt alterate, ceea ce impune ajustarea dozelor în scopul evitării riscului de toxicitate.

Tulburări hemodinamice. Instalarea insuficienței cardiace poate apărea pe fondul unei alterări nutriționale a miocardului, în timpul sau după administrarea de lichide intravenos (ser fiziologic, soluții de aminoacizi, glucoză hipertonă). Se poate ajunge până la instalarea edemului pulmonar acut sau, prin stază pulmonară, la infecții secundare. Decompensarea funcției de pompă a inimii este cu atât mai evidentă, cu cât ritmul de încărcare vasculară cu lichidele perfuzate este mai rapid, cu cât osmolaritatea acestora este mai mare față de cea a plasmei și cu cât coexistă un grad mai avansat de anemie. Terapia insuficienței cardiace impune în astfel de cazuri administrarea de Furosemid în doze mici și repetate i.v. sau i.m., asociat Digoxinului (0,03 mg/kg-corp i.v. la fiecare 6—8 ore). Folosirea diureticelor numai pentru a accelera dispariția edemelor este contraindicată.

Amenoreea. Deși restabilirea greutății ideale este asociată în majoritatea cazurilor cu reapariția ciclului menstrual, în unele situații aceasta nu se mai produce. În cazurile în care se urmărește instalarea gravidității, se prescrie Clomifene (50—100 mg/zi, timp de 5—7 zile) sau realising hormon al hormonului luteinizant (LH—RH), câte 100 μg i.v., timp de peste 5 ore.

Osteoporoza. Se corelează într-o proporție foarte mare cu denutriția, fiind datorată, în afara lipsei de aport a sărurilor minerale și proteinelor, existenței hipercorticismului. Refacerea integrității osoase nu se restabilește complet o dată cu luarea în greutate, fiind necesară administrarea pe o perioadă îndelungată de timp a calciului, vitaminei D și estrogenilor (estrogenii sunt prescriși doar la femei). Din momentul în care bolnavul devine capabil să facă mișcare fără a obosi imediat, practicarea acesteia în mod consecvent constituie — alături de măsurile terapeutice enunțate — un excelent mijloc de combatere a osteoporozei.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERCALCEMIILE

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Hipercalcemia reprezintă o creștere a calciului plasmatic peste 11 mg% sau peste 5,5 mEq/l. Cauzele apariției hipercalcemiei sunt redate în tabelul 1.

Hiperparatiroidismul primar reprezintă cea mai frecventă afecțiune care produce hipercalcemia. El apare în 90% din cazuri datorită unei tumori paratiroidiene, iar în 10% din cazuri prin hiperplazia difuză a acestor glande. Hipersecreția de parathormon este responsabilă de creșterea resorbției de calciu de la nivelul țesutului osos, din intestin și din urina filtrată glomerular. Când resorbția osoasă a calciului este prelungită se produc modificări importante, caracterizate prin demineralizare severă și remaniere a structurii osoase. Se creează un aspect specific numit osteoza fibrochistică.

Creșterea calcemiei se produce și sub influența unor substanțe cu acțiune PTH-like, eliberate de unele neoplasme pulmonare, renale sau mamare.

În cazul limfoamelor sau mielomului multiplu se sintetizează în cantități mari, prostaglandine și factori de activare ai osteoclastelor care măresc, de asemenea, resorbția osoasă a Ca^{2+}.

Hiperparatiroidismul secundar apare ca o stare restantă după insuficiența renală acută (se asociază cu hipocalcemia) sau prin incapacitatea tubilor renali de a răspunde la acțiunea parathormonului (defect al receptorului renal, transplant renal).

Creșterea resorbției osoase mai este întâlnită în hipertiroidie, în boala Paget (demineralizarea unor zone osoase și hipermineralizarea zonelor vecine), în imobilizarea prelungită (mișcarea fizică menține calciul în oase) sau în tratamentul tiazidic prelungit, (care se pare că potențează procesele de resorbție osoasă printr-un mecanism necunoscut).

Intoxicația acută sau cronică cu vitamina D se întâlnește la copiii sau la adulții aflați în tratament pentru spasmofilie. Drept urmare se produce o creștere a absorbției calcice intestinale, renale și osoase. Același efect se obține în hipercalcemia idiopatică, unde perturbarea congenitală a metabolismului sterolic este la originea hiperactivității vitaminei D existente în organism. Bolnavii cu afecțiuni granulomatoase (sarcoidoză etc.) au o sensibilitate exagerată la vitamina D, mici variații

TABELUL 1

Etiologia hipercalcemiilor

A. Eliberare osoasă crescută de calciu : Hiperparatiroidismul primar sau secundar Secreţia de substanţe PTH-like : cancer renal, mamar, pulmonar Metastaze osteolitice Imobilizare prelungită Boala Paget Hipertiroidie Tratament tiazidic prelungit Secreţie crescută a prostaglandinelor şi a factorului de activare a osteoclastelor
B. Creşterea absorbţiei digestive de calciu : Sindromul lapte-alcaline Intoxicaţie cu vitamină D Boli graulomatoase : — sarcoidoză — berilioză — tuberculoză — histoplasmoză — coccidioidomicoză Hipercalcemie idiopatică

ale aportului alimentar inducând absorbţii aproape complete ale calciului ingerat.

Tratamentul antiulceros bazat pe folosirea de lapte şi alcaline (pe bază de calciu), poate determina — atunci când este prelungit şi utilizat în mod intempestiv — hipercalcemia.

MANIFESTĂRI CLINICE

Semne şi simptome generale. Bolnavii sunt astenici, obosesc la eforturi mici, au intermitent un prurit generalizat, sunt somnolenţi.

Manifestări digestive. Pacienţii prezintă scăderea apetitului, greaţă, vărsături, constipaţie, uscarea gurii, dificultăţi la înghiţire, uneori dureri în etajul abdominal superior (care se aseamănă cu criza ulceroasă), dureri epigastrice cu iradiere înspre partea stângă sau în bară, care sugerează afectarea pancreatică (calcifieri intracanaliculare).

Manifestări osteoarticulare. Se întâlnesc în cazurile grave de hiperparatiroidism şi se caracterizează prin apariţia antralgiilor, deformărilor osoase (schelet, mandibulă, torace, bazin), fracturi spontane, redorilor articulare (prin calcifieri ale capsulelor articulare şi tendoanelor).

Manifestări cardiovasculare. Bolnavii se plâng de dispnee, palpitaţii, bradicardie, creşteri mari ale valorilor tensionale (mai ales la cei cu nefrocalcinoză).

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări renale. Cel mai frecvent se constată poliuria, care persistă în ciuda restricției hidrice și a administrării de hormon antidiuretic. Se antrenează, pe această cale, pierderea unor cantități importante de sodiu și apă, ceea ce explică deshidratarea organismului. Calciuria crescută motivează constituirea litiazei renale și a simptomatologiei care o însoțește. Obstrucțiile intratubulare favorizează apariția pielonefritei acute sau cronice. În cazurile avansate de nefrocalcinoză se ajunge la insuficiență renală.

Manifestări musculare și psihice. Se caracterizează prin apariția hipotoniei musculare predominent la nivelul centurilor articulare, prin crize convulsive, incapacitate de a efectua anumite activități fizice, apatie, lipsa unei expresivități a feței ce dă un „obraz imperturbabil", întrerupt din când în când de stări confuzionale sau de delir. Apariția comei sau a crizelor convulsive se constată în hipercalcemiile importante.

PROFILAXIE

Prevenirea instalării hipercalcemiilor se realizează prin evitarea situațiilor care pot duce la creșterea absorbției digestive a calciului și/sau eliberării sale crescute din oase. În practica medicală aceste obiective sunt uneori dificil de îndeplinit întrucât instituirea anumitor stări patologice hipercalcemiante este greu de prevăzut și pentru o perioadă de timp chiar dificil de detectat. Măsurile ce se pot lua se limitează la evitarea consumului excesiv de lapte și alcaline în boala ulceroasă, a administrării unor doze prea mari de vitamina D, la evitarea folosirii îndelungate a diureticelor tiazidice, și a imobilizării prelungite la pat.

În cazul în care hipercalcemiile s-au instalat, trebuie intervenit terapeutic pentru redresarea cât mai rapidă a calcemiei și împiedicarea instalării unor complicații organice. Se va avea în vedere că în absența soluționării etiologice a hipercalcemiei, redresarea acesteia nu poate fi decât tranzitorie.

TRATAMENTUL HIPERCALCEMIILOR

TRATAMENTUL IGIENODIETETIC

Repausul la pat. Este necesar în perioada apariției manifestărilor acute ale hipercalcemiei. O dată cu înlăturarea pericolului și restabilirea forței musculare, pacientul poate efectua, în mod treptat, activități fizice de intensități variabile. Se recomandă totuși, evitarea eforturilor fizice intense în perioada de convalescență.

Regimul alimentar și aportul hidric. Dieta trebuie să fie hipocalcică. Se exclud laptele și derivatele sale, conservele de stavrizi în ulei, de crap sau știucă în sos tomat, gălbenușul de ou, andivele, guliile, varza roșie, caisele, smochinele, fasolea și mazărea boabe, alunele, migdalele

Scanned with OKEN Scanner

dulci, ciocolata cu lapte. Sunt permise uleiul de floarea soarelui, uleiul de soia, margarina, majoritatea produselor zaharoase și derivatelor din cereale, compoturile (cu excepția celui de piersici), sucurile de fructe, perele, pepenele verde, strugurii, mandarinele, gutuile, lămâile, dudele, afinele, căpșunile, carnea și derivatele sale. Prezența fibrelor alimentare în unele alimente permise scade cantitatea de calciu absorbită intestinal, datorită formării unor complexe de fitat de calciu ce traversează greu bariera intestinală. Aportul hidric trebuie să fie de 3—4 l/zi, pentru a antrena, prin urină, o cât mai mare cantitate din calciul plasmatic.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Tratamentul hiperparatiroidismului primar este numai chirurgical. În caz de adenom se extirpă formațiunea tumorală ; în caz de hiperplazie se extirpă 3 dintre paratiroide, a 4-a doar parțial, după ce i s-a asigurat acesteia o bună suplinire vasculară. Dacă paratiroidele au aspect normal, se explorează mediastinul anterior și posterior, pentru eventualitatea unei paratiroide cu poziție aberantă, chiar supranumerară. Complicația cea mai severă a tratamentului chirurgical rămâne hipocalcemia, care apare la 24—48 de ore de la intervenție. Aceasta se datorează aviditătii osoase crescute pentru calciu și reacției compensatorii ineficiente a țesutului paratiroidian restant. În hiperparatiroidismul secundar se tratează cauza ce produce și întreține hipersecreția paratiroidiană. Se combate de asemenea imobilizarea prelungită la pat, se întrerupe vitaminoterapia D (în caz de supradozaj), consumul de lapte — alcaline, administrarea tiazidelor, se tratează hipertiroidia, tumorile secretante de substanță PTH — like și bolile granulamatoase.

TRATAMENTUL PATOGENIC

Orice creștere a calcemiei peste 13—14 mg% se poate însoți de oprire cardiacă. De aceea, măsurile terapeutice se impun de urgență. Acestea au drept scop creșterea excreției sau eliminării de Ca^{2+}, diminuarea absorbției sale digestive și creșterea fixării în oase. *Creșterea excreției de calciu* se face utilizând soluții hipertone de sodiu, Furosemid, acid etacrinic, chelatori urinari de calciu, hemodializă sau dializă peritoneală. Administrarea de soluții saline izotone sau hipertone mărește volemia și perfuzia renală, ceea ce contribuie la creșterea natriuriei și, în paralel, a calciuriei. Se pot perfuza până la 6 l/24 ore de ser fiziologic. Un aport sodic important poate deveni periculos la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau renală. De aceea pentru a preîntâmpina apariția unui eventual edem pulmonar, perfuzia trebuie urmată de administrarea a 100—200 mg Furosemid, din 2 în 2 ore. Acidul etacrinic se recomandă în cantități de 50—200 mg/zi. Se controlează de fiecare dată calcemia și calciuria. Diureza poate atinge în aceste condiții 1—2 l/oră. Pierderile urinare de potasiu sunt compensate prin adăugarea a 1,5 KCl, la fiecare litru de ser fiziologic. De asemenea, eliminările de magneziu sunt compensate prin introducerea sulfatului de magneziu (2—4 g/zi). În situații mai rare se recurge la folosirea de EDTA care, prin cuplarea de Ca^{2+}, realizează complexe eliminabile urinar. Se administrează numai

în formele acute severe hipercalcemice în doze de 1—2 g i.v. în soluție de ser fiziologic sau glucoză 5%. Eficacitatea este rapidă, dar inconstantă, putând favoriza leziuni renale severe. De aceea se evită a fi întrebuințat în insuficiența renală. În cazurile în care hipercalcemia este persistentă și/sau există oligoanurie, se recurge la epurarea extrarenală prin hemodializă sau dializă peritoneală. În felul acesta se permite o sustragere rapidă a calciului plasmatic.

Diminuarea absorbției de calciu se poate realiza prin întrebuințarea cortizonului. Acesta inhibă transferul Ca^{2+} prin mucoasa intestinală, datorită acțiunii antagonice pe care o are față de vitamina D. Se recurge la administrarea de Prednison în doze de 40—80 mg/zi până când se obține controlul calcemiei. Întrebuințarea orală a fosfatului (1,5—3,0 g/zi) scade, de asemenea, capacitatea de absorbție intestinală a Ca^{2+}, prin formarea de complexe fosfocalcice greu solubile.

Creșterea fixării osoase a Ca^{2+} se obține prin administrarea de fosfați. Perfuzia acestuia în doze de 20—30 mg fosfor elementar/kg-corp induce o scădere importantă a calciului, într-un interval de 12—16 ore. Se facilitează însă formarea sărurilor de fosfat de calciu care se depun în viscere și în vase ducând la calcinoze organice. Totodată poate apărea moartea subită, în cazul perfuzării unor cantități mari și în ritm rapid de fosfor. Din aceste considerente se preferă administrarea orală sub forma fosfatului trisodic, în doze de 2—3 g/zi. Se întrebuințează această cale în hipercalcemia din bolile maligne sau în hiperparatiroidismul primar neabordabil chirurgical. La calea intravenoasă se recurge doar dacă hipercalcemia este foarte severă și numai dacă funcția renală este normală. Eficacitatea tratamentului este supravegheată prin dozajul repetat al fosforemiei și al calcemiei. După reducerea calcemiei la valori aproape de normal se continuă cu administrarea orală a fosfaților. *Inhibarea rezorbției osoase* se obține folosind difosfonați, calcitonină, Mitramicină, Indometacin, Propranolul, estrogeni.

Relativ recent s-au introdus în arsenalul terapeutic difosfonatele, substanțe ce inhibă rezorbția osoasă indusă de osteoclaste. Dintre acestea s-au impus prin bunele lor rezultate diclorometilendifosfonatul (Cl_2MDP); etan-1-hidroxi-1, 1-difosfonatul (EHDP); 3-amino-1-hidroxi-propan-1, 1-difosfonatul (APD). Cl_2MDP este eficient mai ales în hipercalcemia ce însoțește hiperparatiroidismul primar, malignitatea și boala Paget. EHDP are aceleași indicații (exceptând boala Paget) dar întrucât reduce în mod pronunțat și calcifierea osoasă putând determina instalarea rahitismului sau osteoporozei, întrebuințarea sa clinică este limitată. APD este folosit cu rezultate foarte bune în boala Paget. Difosfonatele se administrează pe cale orală sau intravenoasă. EHDP se prescrie în cantități de 5—10 mg/kg-corp și pe zi, APD în cantități de 500—1 000 mg/zi oral iar Cl_2MDP pe cale orală în doze de 1 600 mg/zi timp de 12 săptămâni sau pe cale i.v. 2,5 mg/kg-corp pe zi în prima zi și 5 mg/kg-corp pe zi în următoarele 2—7 zile.

Indometacinul are efecte în urgențele hipercalcemice. El blochează eliberarea de prostaglandine la nivelul limfocitelor și macrofagelor împiedicând astfel cooperarea limfocitară. Nu este eficient în metastazele osteolitice. Propranololul are *in vivo* o acțiune incertă de blocare a receptorilor betaadrenergici ai celulelor paratiroidiene principale. *In vitro* activitatea aceasta este demonstrată.

Estrogenii protejează osul de acțiunea rezorbtivă a parathormonului și pot restaura în anumite limite, remodelarea osoasă. Pot fi folo-

siți în asocierea cu un progestativ. Se întrebuințează etinilestradiol 10—20 μg/zi sau 17-beta-estradiol, ultimul fiind un unguent cu eliberare treptată transdermică (eliberează aproximativ 25 μg/zi).

Calcitonina prin efectul său antagonic parathormonului se recomandă în cazurile cu distrugere osoasă masivă. Dozele folosite sunt în jur de 3—4 u/kg i.v., urmate de 4 u/kg s.c. la 12—24 ore interval. Eficacitatea sa nu este probată în toate hipercalcemiile severe.

Mitramicina prin acțiunea inhibitorie asupra resorbției osoase a Ca^{2+}, cât și anatagonică față de vitamina D, poate fi utilizată cu rezultate bune. Se administrează câte 25 μg/kg-corp, diluată în glucoză 5% ce se perfuzează de-a lungul a 4—8 ore. Efectul terapeutic se constată în câteva ore până la 24—48 ore de la începerea perfuziei. Dacă calcemia nu scade, se repetă doza timp de 2—3 zile. Îndată ce efectul a fost obținut, el se menține 3—7 zile. Utilizarea mitramicinei nu este lipsită de riscuri, putându-se constata anorexie, greață, vomismente, depresie medulară, trombocitopenie, hepato- și nefrotoxicitate. Mitramicina se administrează numai în criza acută hipercalcemică.

Scanned with OKEN Scanner

HIPOCALCEMIILE

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Hipocalcemia reprezintă o scădere a concentrației calciului plasmatic total sub 8,5 mg%. Reducerea calciului seric se face fie pe seama fracțiunii ionice (40—50% din calcemia totală), fie pe seama calciului legat de proteinele plasmatice. Apariția manifestărilor clinice are loc doar în condițiile în care scade fracțiunea ionică. Cauzele care duc la apariția hipocalcemiei sunt redate în tabelul 1.

Hipoalbuminemia reduce calcemia fără a modifica fracțiunea ionică (Ca^{2+}). Pentru fiecare micșorare a albuminemiei cu câte 1 g/l, calcemia scade cu 0,8 mg%.

Scăderea Ca^{2+} apare în toate celelalte situații prezentate în tabelul etiologic.

Hipoparatiroidismul este una din cauzele importante ale apariției hipocalcemiei. El se constituie fie prin înlăturarea chirurgicală a glandelor paratiroide (tiroidectomii), fie prin afectarea lor inflamatorie (infecțioasă sau imunologică). Apariția hipocalcemiei se datorește scăderii parathormonului (PTH), ceea ce duce la micșorarea resorbției osoase și renală de Ca^{2+} și crește ritmul de depunere a Ca^{2+} în os.

Pseudohipoparatiroidismul este o afecțiune rară, caracterizată prin nemobilizarea Ca^{2+} din țesutul osos, ca urmare a lipsei de răspuns la acțiunea parathormonului.

O altă cauză a hipocalcemiilor este hipomagneziemia severă (<0,8 mEq/l), care scade secreția de PTH și diminuă răspunsul țesuturilor la acțiunea acestui hormon. Ea se întâlnește în caz de alcoolism cronic, diaree prelungită sau administrare îndelungată de aminoglicozide (produc pierderea urinară a magneziului).

Scăderea aportului de calciu este o cauză frecventă de hipocalcemie. Un regim alimentar lipsit de lapte și derivatele sale este carențat de calciu și aduce un raport Ca/P neadecvat unei bune absorbții a calciului alimentar. De asemenea, absența laptelui reduce considerabil aportul de lactoză — element important în absorbția intestinală a calciului. Malabsorbția acestuia se întâlnește și în unele afecțiuni, ca pancreatita cronică, gastrectomia, by-pass chirurgical, deficit de lactază, lambliază, duodenite cronice, exces de fitați și fosfați în alimentație, carență de vitamina D.

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1

Etiologia hipocalcemiei

Hipoalbuminuria
Hipoparatiroidismul
Pseudohipoparatiroidismul
Hipomagneziemia
Scăderea aportului de vitamina D
Scăderea absorbției vitaminei D (malabsorbție)
Scăderea producției de 25 (OH) D :
— boli hepatice
Creșterea metabolismului 25 (OH) D :
— Fenobarbital
— alcool
— Glutetimidă
Creșterea pierderilor de 25 (OH) D :
— sindrom nefrotic
— alterarea circulației enterohepatice
Scăderea producției de 1,25 $(OH)_2D$:
— boli renale
— ereditate
Hiperfosfatemie acută
Pancreatită acută
Metastaze osteoblastice
Excreție urinară de calciu
Sarcina și alăptarea

Prezența unor afecțiuni hepatice grave împiedică metabolizarea vitaminei D_3 până la nivel de 25-hidroxicalciferol. Pe de altă parte, unele hipnotice — ca Fenobarbitalul și Glutetimidul — cresc rata de metabolizare spre compuși inactivi a 24 (OH) D. Medicamentele anticonvulsivante au un efect inhibitor asupra resorbției intestinale și osoase de calciu, ceea ce poate produce hipocalcemie.

Deficiența de 25(OH)D se instalează și prin pierderea sa urinară în cadrul sindromului nefrotic. Insuficiența renală avansată se asociază, de cele mai multe ori, cu incapacitatea de a transforma 25(OH)D în $1,25(OH)_2D$, care reprezintă cel mai activ compus metabolic al colecalciferolului. În prezența acestuia are loc absorbția renală și intestinală a calciului și se mobilizează Ca^{2+} din țesutul osos (mediat de PTH).

Hiperfosfatemia acută poate declanșa hipocalcemie prin formarea de complexe Ca-P ce se depun în spațiul extravascular. Ea se întâlnește în cazul ingestiei crescute de fosfați sau după creșterea producției endogene a acestora (tratamentul leucemiilor acute, al limfoamelor, rabdomiolizã).

Pancreatita acută se asociază foarte frecvent hipocalcemiei, care constituie, de altfel, unul din criteriile biologice de diagnostic. Reducerea calciului plasmatic rezultă din precipitarea acestuia sub formă de săpunuri la nivelul cavității abdominale.

Metastazele osteoblastice provenite din plămâni, prostată sau sân, coexistă în rare cazuri cu hipocalcemia datorită stimulării osteoplaziei locale.

Excreția urinară crescută de calciu se întâlnește în diabetul fosfocalcic, acidoza metabolică și unele nefropatii.

Sarcina și alăptarea sunt cunoscute prin sporirea nevoilor de calciu ale mamei. Ele realizează — în condițiile lipsei unui aport adecvat — o spoliere a organismului de aproape 80 g de calciu. Aceasta explică în parte, preponderența spasmofiliei în rândul femeilor care au născut recent. Indiferent de etiopatogenia hipocalcemiilor, instalarea lor produce creșterea excitabilității neuromusculare și scăderea pragului receptorilor periferici senzoriali la excitație ceea ce are drept rezultat diverse consecințe clinice.

MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomatologia hipocalcemiei are un caracter latent, pe fondul căruia apar manifestări acute. Între perioadele paroxistice, pacienții se plâng de contracții musculare spontane la diverse grupe musculare, care iau uneori caracter de crampă dureroasă (predominant la nivelul membrelor inferioare); parestezii la mâini și perioral, putând îmbrăca la trezire, în anumite poziții din timpul somnului, caracterul de „mână adormită" sau „mână moartă"; senzația de constricție toracică și de ineficiență a inspirului normal; senzația de „nod în gât" resimțit la nivelul apendicelui xifoid, până la nivelul gâtului (produs de un spasm faringoesofagian); jenă precordială nedefinită, palpitații, crize de tahicardie urmate de astenie și anxietate; dureri abdominale colicative cu caracter dischinetic, balonări, inapetență, sațietate precoce; dereglări ale ciclului menstrual de tipul spaniomenoreei, diminuarea libidoului, a potenței, erecții incomplete și ineficiente, ejaculare precoce; astenie fizică și psihică, mai ales după stări emoționale sau efort, care creează senzația de epuizare și impune întreruperea activității desfășurate; cefalee occipitocervicală sau „în cască"; lipotimii prezente la 63% din bolnavi; stări de hiperexcitabilitate emoțională crescută, anxietate, depresie, mergând până la tendința de suicid, fobii, inconstanță afectivă, insomnii, fugă de idei, diminuarea capacității de concentrare etc. Varietatea simptomatologiei descrise este întreruptă din când în când de manifestări acute ale hipocalcemiei ce pot căpăta un caracter dramatic. În cadrul acestui tablou se întâlnește o hiperexcitabilitate somatică și vegetativă.

Manifestările neuromotorii apar sub forma spasmului localizat carpopedal sau a convulsiilor generalizate.

Spasmul carpopedal se caracterizează prin contracții musculare paroxistice la nivelul extremităților superioare și inferioare. Apare flexia exagerată a cotului, pumnului și articulațiilor metacarpofalangiene, cu extensia articulațiilor interfalangiene și adducția forțată a policelui realizând „mâna de mamoș" sau „semnul lui Trousseau". La extremitățile

inferioare se produce extensia și adducția forțată a coapsei și gambei, cu flexia piciorului și degetelor, luând aspectul de picior „în equin". De cele mai multe ori, această stare spasmodică o găsim numai la nivelul membrelor superioare și poate dura mai mult sau mai puțin, după care poate dispărea spontan. Alteori contracția tinde să se generalizeze la toți mușchii scheletici sau să se localizeze în anumite regiuni ale corpului (la față dă aspectul de „facies tetanic" prin contracția orbicularului buzelor). Uneori se descrie laringospasmul, ce poate fi recunoscut printr-un inspir zgomotos (stridor laringian).

Convulsiile generalizate sunt rare la adult și îmbracă un aspect tonicoclonic. Ele interesează toată musculatura scheletică și netedă și pot fi ușor confundate cu epilepsia. Ca și laringospasmul, convulsiile generalizate sunt mai frecvente la copii.

Manifestările senzitive se caracterizează prin senzații de amorțeală, arsură și furnicături localizate la extremități și perioral. Ele pot fi prezente și în afara episoadelor acute, dar sunt de intensitate mult mai mică. Atunci când amploarea lor crește, pot prevesti declanșarea episoadelor paroxistice de hipocalcemie.

Manifestările vegetative sunt expresia hiperexcitabilității sistemului nervos vegetativ. Ele pot surveni și izolat creând o patologie de organ, adesea interpretată greșit. Spasmul bronșic se manifestă ca o criză pseudoasmatică. Testele alergologice sunt de obicei negative. În schimb, electromiograma este totdeauna pozitivă și caracteristică spasmofiliei. Terapia cu calciu și vitamina D ameliorează manifestările clinice. Aparatul cardiovascular răspunde hipocalcemiei severe prin palpitații, tahicardii paroxistice și prin senzație de opresiune precordială, cu iradiere spre baza gâtului. Uneori, în timpul crizei pot să apară fenomene de tip anginos, cu caracter tranzitor, produse — probabil — prin spasmul arterelor coronare. Alteori, aceste spasme vasculare se pot instala la nivelul extremităților superioare sau inferioare, creând senzația de „deget de mort" sau crize de tip Raynaud. Aparatul digestiv răspunde scăderii calcemiei prin spasme localizate la diferite niveluri. În criza de tetanie se instalează spasmul faringoesofagian și diafragmatic. Spasmul pilloric poate sugera o boală ulceroasă, mai ales că decompensarea spasmofiliei are un evident caracter sezonier (primăvara și toamna-târziu). Spasmul gastric, localizat de regulă în treimea mijlocie a stomacului poate declanșa dureri epigastrice extrem de violente. La nivelul intestinului subțire și al colonului apar crampe sub forma unor colici foarte puternice care, deseori, manifestându-se izolat, pot fi etichetate ca un abdomen acut. În alte cazuri sunt depistate stări atonospastice, cu meteorism instalat rapid și oprirea tranzitului intestinal. În astfel de situații, tabloul clinic devine dramatic, ducând la confuzii de diagnostic și la atitudini terapeutice inadecvate. Encefalopatia hipocalcemică reprezintă una dintre manifestările grave ale hipocalcemiei. Ea se caracterizează prin crize anxioase, stări confuzionale și depresive, halucinații, fenomene paranoide și delir de persecuție. Cel mai frecvent întâlnite sunt stările de adâncă depresie, care pot merge până la tendința de suicid. O formă aparte este cea care îmbracă aspectul de pseudotumoră cerebrală. Deși rară, ea oferă un tablou dramatic, caracterizat prin cefalee tenace, „în cască" sau migrenoidă, vărsături cu caracter central, crize comițiale și edem papilar bi-

lateral. Afectarea diencefalică explică apariția acceselor febrile sau a subfebrilităților de lungă durată, crizele de sudorație, alterarea comportamentului alimentar (crize de bulimie) sau inapetență.

Semne clinice. Diagnosticul clinic al hipocalcemiei este întărit de prezența semnelor Chvostek, Trousseau, Weiss, Lust și a tulburărilor trofice.

Semnul facial al lui Chvostek este cel mai sensibil la hiperexcitabilitatea neuromusculară. El se obține prin percuția obrazului la nivelul liniei care unește lobul urechii cu comisura labială, sub apofiza zigomatică. Contracția în secusă a buzei superioare în jumătatea sa medială confirmă diagnosticul de spasmofilie. În cazuri avansate se produce și contracția unilaterală a aripii nasului sau a întregii hemifețe.

Semnul Trousseau este al doilea ca importanță după Chvostek. Sensibilitatea sa este crescută dacă bolnavul este supus unei hiperpnei provocate timp de 3 minute. Se comprimă brațul bolnavului cu un garou, iar după un minut se începe hiperventilația (30—40 respirații/min.), timp de 3 minute. La sfârșitul hiperpneei sau chiar mai repede apare „mâna de mamoș".

Semnul lui Weiss constă în contracția medială a sprâncenei la percuția marginii externe a acesteia. Semnul Lust rezidă în flexia dorsală și adducția externă a piciorului la percuția sciaticului popliteu, în dreptul capului peroneului.

Tulburările trofice, cu valoare diagnostică pentru hipocalcemie sunt reprezentate de leuconichie, friabilitatea părului, parodontopatii.

PROFILAXIE

Măsurile profilactice care se iau pentru a preîntâmpina instalarea hipocalcemiilor sunt concentrate în cea mai mare parte asupra asigurării unui aport adecvat de calciu și vitamina D. Celelalte intervenții terapeutice cu rol preventiv primar au o pondere mai redusă, limitându-se la reducerea utilizării unor medicamente ca Fenobarbitalul și Glutetimida ce accentuează metabolismul 25(OH)D ; scăderea consumului de alcool ce crește de asemenea metabolismul 25(OH)D ; asigurarea unui aport corespunzător de magneziu când concentrația sa sanguină este mult redusă (hipomagnezemia scade secreția de hormoni paratiroidieni și diminuă răspunsul țesuturilor la acțiunea acestora) ; corecția sindromului de malabsorbție (scade absorbția intestinală a calciului) ; ameliorarea suferințelor hepatice grave ce împiedică metabolizarea colecalciferolului până la 25-hidroxicalciferol etc.

În accepțiunea multor autori profilaxia hipocalcemiilor trebuie instituită încă din perioada intrauterină prin administrarea unor cantități suficiente de vitamina D și calciu mamei. Ea se continuă în perioada copilăriei prin existența deja a unor scheme profilactice pentru rahitism. Pentru perioada adolescenței și a adultului tânăr date fiind condițiile climaterice din țara noastră și carența relativă în vitamina D se recomandă consumul a 500—1 000 u.i. de vitamina D pe zi în toate lunile anului cuprinse între octombrie și aprilie.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește profilaxia secundară a hipocalcemiilor există autori care consideră că trebuie intervenit terapeutic numai în cazurile decompensate sau la cei cu hipocalcemii insuficient de bine exprimate clinic având doar semnul Chvostek prezent, dar care sunt puși în situații care le pot accentua hipocalcemia : sarcină, alăptare, tulburări cronice digestive, carență solară prelungită etc.

Cei mai mulți autori sunt însă de părere că toate cazurile depistate trebuie tratate aplicându-se o profilaxie secundară în masă atât pentru copii cât și pentru adulți. Acest lucru este dictat de consecințele hipocalcemiei prelungite care sunt mult prea severe asupra ochiului, coloanei vertebrale, parodonțiului și posibil asupra centrilor hipotalamici, determinând diverse grade de invaliditate chiar de la vârsta tânără. Pentru corecția hipocalcemiei se recurge la factori naturali (soarele), alimentație (produse bogate în calciu ușor absorbabil) preparate farmaceutice pe bază de calciu și la vitamina D.

TRATAMENTUL HIPOCALCEMIILOR

Regimul igieno-dietetic

Repausul la pat. Este indicat în toate cazurile care evoluează cu fenomene neuromusculare severe. O dată cu remisia crizei de spasmofilie se recomandă, totuși, păstrarea repausului la pat, datorită persistenței unei astenii moderate. Efortul fizic este reluat în mod treptat.

Regimul alimentar. Dieta bolnavilor cu hipocalcemie trebuie să fie bogată în lapte și derivatele sale. Chiar dacă unele legume și fructe conțin o concentrație mai ridicată de calciu (250 g lapte = 850 g varză = 1 000 g portocale), prezența fibrelor alimentare leagă și sustrag procesului de absorbție intestinală calciul și magneziul. În condițiile unui regim alimentar echilibrat, organismul își normalizează balanța calcică. Excesul prelungit al dietelor bogate în legume și zarzavaturi depășește, în anumite situații, capacitatea de absorbție eficientă a necesarului de calciu. În perioada în care nu se poate beneficia de expunerea la soare (activează vitamina D din piele) trebuie crescut aportul alimentelor bogate în vitamină D (gălbenuș de ou, lapte de vacă, unt, sardele, heringi, ulei din ficat de morun, ficat).

TRATAMENTUL ETIOPATOGENIC ȘI SIMPTOMATIC

Terapia etiologică se aplică ori de câte ori este posibilă îndepărtarea factorului hipocalcemiant. În funcție de natura acestuia se recurge la suplimentarea aportului de calciu și vitamina D, creșterea expunerii la lumină solară, tratarea lambliazei (Fasigyn 4 tb/zi în priză unică) a suferinței hepatice (hepatotrope, dietoterapie, înlăturarea consumului de alcool), renale, hipomagneziemiei (Trimagant 3 tb/zi), întreruperea tratamentului cu Fenobarbital sau Glutetimidă și înlocuirea lui cu alte substanțe farmacoterapice etc.

De eficiența să depinde normalizarea prelungită a calcemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul crizei de tetanie. Inițial se administrează lent, i.v. 10—20 ml calciu gluconic din soluția 10% (1—2 fiole), sau bromură de calciu, câte 10—20 ml din soluția 10% (1—2 fiole). Dat fiind efectul sedativ al bromului, se preferă utilizarea acestuia. În schimb, menținerea administrării lente i.v. devine greoaie la bolnavii aflați în plină criză de tetanie, existând pericolul injectării paravenoase și al necrozării locale. De aceea se poate folosi gluconatul de calciu asociat cu diazepamul, 0,010 g (1 fiolă), adiminstrat i.v. Gluconatul de calciu are avantajul că, după cedarea contracturii musculare, poate fi folosit și intramuscular, pentru a preveni reapariția atacului de spasmofile (în hipocalcemia prin tulburări de absorbție). Pacienții supuși terapiei digitalice, trebuie monitorizați electrocardiografic în timpul infuziei de calciu, întrucât acesta poate produce aritmii cardiace fatale, dacă ritmul de administrare este rapid. Cantitatea de calciu administrată i.v. variază în funcție de severitatea hipocalcemiei. Practic, nu se scoate acul din venă până nu se obține relaxarea bolnavului. Rareori este necesară susținerea tratamentului cu o perfuzie prelungită de calciu. Cantitatea totală de gluconat de calciu poate atinge în cazurile trenante, 50—60 mg/zi. În urgențele hipocalcemice se mai poate folosi gluceptat de calciu (glucoheptat) în doze de 5—10 ml i.v. din soluția injectabilă (220 mg/ml). Când se asociază și hipomagnezemie, administrarea i.v. a 1—2 g sulfat de magneziu în 15—20 minute este utilă. În condițiile declanșării tetaniei, în urma unei hiperventilații prelungite (după o emoție, efort fizic etc.), până la pregătirea și administrarea calciului i.v. pacientul este sfătuit să-și țină respirația timp de 20—30 de secunde. Totodată, dacă avem la dispoziție o pungă de nailon, aceasta se aplică etanș pe fața bolnavului care fiind silit să inspire CO_2 rezultat din propriul său expir va duce mai repede la refacerea stocului de acid carbonic din organism. În ambele situații se reduce alcaloza respiratorie și se restabilește concentrația Ca^{2+}. În multe ocazii, doar prin aceste măsuri, practicabile în orice condiții, se poate înlătura criza de spasmofilie.

Tratamentul de întreținere. Se continuă după cedarea atacului de spasmofilie. Se folosesc în acest sens preparate de calciu cu administrare orală, vitamina D, sedative. Administrarea orală a calciului se face sub forma unor preparate ca lactatul de calciu, calciul efervescent, calciul gluconic și clorocalcinul. Doza de atac este de 2—3 g/zi la care se adaugă obligatoriu un preparat de vitamina D, sub forma D_2 (ergocalciferol) sau D_3 (colecalciferol). Ambele preparate au aceeași eficiență, dar efectul vitaminei D apare după 6—18 ore de la administrare, perioadă în care ea suferă procesul de activare hepatică și renală. Calea de administrare nu prezintă avantaje deosebite, însă se preferă forma orală (în absența tulburărilor de absorbție), care este mai facilă decât cea intramusculară. Doza de atac este de 600 000 u.i. la 10 zile, timp de o lună. Apoi, dacă sezonul este rece, se continuă cu o cantitate de calciu zilnică de 2 g și vitamina D, la 1 fiolă la 2 săptămâni. Pe parcur-

Scanned with OKEN Scanner

sul terapiei se urmărește calciuria, la început lunar, apoi la 2—3 luni; ea nu trebuie să depășească 250 mg/zi. Calcemia nu este un parametru de urmărit, întrucât se normalizează încă de la sfârșitul crizei tetanice. În perioada de vară, dacă pacientul se expune la soare și simptomatologia a dispărut, se întrerupe administrarea de vitamina D. În cazurile de rezistență completă, parțială sau intermitentă, se folosește un produs hidroxilat al vitaminei D (Tachystin), care trebuie administrat zilnic. Se dau 15 picături×3/zi. Medicația sedativă cu acțiune minoră se dovedește utilă în terapia spasmofiliei. Se folosesc Diazepamul 10 mg (1 tb/zi), Distonocalmul (1—3 tb/zi), Rudotelul (1—3 tb/zi), Meprobamatul (1—3 tb/zi).

Scanned with OKEN Scanner

HIPOMAGNEZIEMIILE

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Hipomagneziemia este dată de scăderea concentrației plasmatice a magneziului sub 1,5 mEq/l. Deficitul de Mg poate exista chiar în condiții de normomagneziemie, ducând la apariția unor manifestări similare celor întâlnite în hipomagneziemie. De aceea se consideră că nu magneziemia, ci Mg eritrocitar este indicatorul fidel care redă, în mod real, modificările metabolismului magneziului. Cauzele care produc reducerea Mg^{2+} plasmatic sunt redate în tabelul 1. *Aportul scăzut de magneziu* este una dintre cauzele cele mai frecvente. Se apreciază în prezent că, asigurarea necesarului elementar de Mg este sub necesități, multe persoane prezentând o carență subclinică. Factorii răspunzători de acest lucru sunt multipli: sărăcirea solului în Mg^{2+} și reducerea concentrației acestuia în vegetale; răspândirea proceselor de rafinare a cerealelor (se pierde 85% din Mg^{2+}); pierderile culinare (30—75%) în cursul pregătirii unor alimente. Dacă pe lângă aceste cauze din aportul zilnic sunt excluse sau consumate în cantități foarte reduse alimentele bogate în Mg (legume, nuci, lapte, carne, viscere), atunci posibilitatea instalării unei hipomagneziemii este mai evidentă. Pe de altă parte o alimentație bogată în calciu scade absorbția Mg din intestin, iar aportul crescut de substanțe bogate în fosfor crește eliminările renale de Mg^{2+}.

De asemenea, consumul unor cantități mari de glucide produce transferul, o dată cu K^+, a unei părți din Mg^{2+} plasmatic în sectorul celular. Hrănirea parenterală prelungită nu acoperă nici ea, în toate cazurile, necesarul de Mg, întrucât acest element mineral nu se găsește în majoritatea soluțiilor perfuzabile.

În cazul cirozei hepatice decompensate parenchimatos, organismul caută să elimine o parte din excesul ionilor de amoniu prin mucoasa intestinală. Cuplarea complexă a acestora cu Mg^{2+} din tubul digestiv îi reduce acestuia absorbția.

Eliminarea digestivă a Mg^{2+} este evidentă în cazul vărsăturilor incoercibile care, pe lângă împiedicarea alimentației orale, produce spolierea Mg existent în secrețiile etajelor superioare ale tubului digestiv. Malabsorbția scade captarea Mg^{2+} din lumenul intestinal.

Diureza forțată prin administrarea de diuretice antrenează, în timp, o spoliere de Mg a organismului.

Etiologia hipomagneziemiilor

Aport scăzut : — alimentație parenterală prelungită, săracă în Mg^{2+} — alimentație dezechilibrată — ciroză hepatică decompensată parenchimatos
Eliminare crescută : a. digestivă : — sindrom de malabsorbție — vărsături repetate b. renală : — tratament diuretic — hiperaldosteronism primar — sindromul Bartter — hiperparatiroidism — acidoză tubulară renală — nefrite interstițiale cu pierdere de Mg — etilism cronic
Pătrunderea Mg în celule : — terapia cu insulină și glucoză a cetacidozelor diabetice
Hipomagneziemia idiopatică

Hiperaldosteronismul și hiperparatiroidismul cresc magneziuria. Același lucru se observă în cazul nefritei interstițiale cu pierdere de Mg^{2+} și K^+.

Consumul exagerat de alcool crește pierderile urinare de Mg^{2+}. De menționat că starea de agresivitate care apare la unii etilici este explicată, în parte, prin spolierea organismului de Mg^{2+}, ce deține un important efect sedativ asupra sistemului nervos.

Pătrunderea excesivă a Mg^{2+} în celule se întâlnește în timpul terapiei cetoacidozelor diabetice, când administrarea unor cantități mari de glucoză și insulină facilitează influxul intracelular al Mg^{2+} și K^+.

Hipomagneziemia idiopatică este consecința unui deficit primar în absorbția intestinală a Mg^{2+}, o eroare înnăscută de metabolism, transmisă cu caracter autozomal recesiv. Hipomagneziemia este extremă, în timp ce echilibrul calciului este normal.

Carența prelungită de Mg^{2+} poate da leziuni organice ireversibile. Cele mai frecvent afectate sunt țesuturile osos și miocardic și sistemul vascular. Deficiența de Mg^{2+} duce la acumulare de pirofosfați de 4 ori mai mult în colagenul osos, ceea ce împiedică calcifierea fiziologică. De asemenea, este inhibată activitatea unor enzime (ATP-aze, fosfatază alcalină) și sinteza de matrice organică. Rezultatul îl reprezintă osteogeneza imperfectă și complicațiile sale : tasări vertebrale, fracturi spontane, rezistență scăzută la traumatisme. Deficitul de Mg^{2+} este implicat în geneza infarctului de miocard și a tulburărilor de ritm cardiac grave (fibrilația și tahicardia ventriculară). În primul caz se pare că intervine spasmul coronarian prelungit, scăderea timpului de coagulare,

creșterea adezivității trombocitare, agravarea procesului de aterogeneză a vaselor inimii și scăderea rezistenței la hipoxie a celulelor miocardiace. La bolnavii coronarieni, conținutul în Mg^{2+} al miocardului este scăzut cu 5—25% față de normal. În al doilea caz, hipomagneziemia, prin creșterea excitabilității celulelor miocardice și prin descărcarea mai rapidă de catecolamine și glucocorticoizi la stimulii stressanți, favorizează instabilitatea electrică a inimii și declanșarea aritmiilor cardiace grave. Sistemul vascular este afectat de hipomagneziemie prin creșterea depunerilor de colesterol, calciu și sodiu în peretele arterial și de spasmul musculaturii netede din tunica medie. Se facilitează, în acest fel, constituirea și agravarea procesului de aterogeneză, care, dacă i se adaugă și spasmul arterial prelungit, declanșează ischemia țesutului interesat. Deficitul acut sau cronic de Mg^{2+} se asociază cu creșterea excitabilității neuromusculare, care explică — în cazurile severe — apariția convulsiilor. Carența de Mg^{2+} are un rol permisiv în declanșarea reacțiilor alergice în care intervine prin creșterea tonusului vagal, prin inhibiția enzimatică a receptorilor beta-adrenergici și accentuarea fragilității membranei mastocitare cu eliberarea unor cantități mari de histamină. Se reduce, totodată, rezistența organismului la infecții prin micșorarea sintezei de imunoglobuline, a complementului (C_2 și C_4) și prin scăderea capacității de fagocitoză.

MANIFESTĂRI CLINICE

În funcție de severitatea hipomagneziemiei, tabloul clinic cuprinde o gamă din ce în ce mai largă de manifestări. Sunt cazuri în care, chiar la magneziemii ușor scăzute, amploarea simptomatologiei este extrem de violentă, situații explicate printr-o labilitate constituțională a bolnavului respectiv.

Manifestări neurologice. Se remarcă apariția cefalalgiilor de tip psihogen sau a unui sindrom cervical posterior. Astenia este deosebit de marcată. Tremurăturile au un caracter cvasipermanent, cu perioade de agravare. Bolnavii prezintă insomnii și vertij, iar în cazuri grave (mai ales la copii) convulsii, uneori cu caracter comițial.

Manifestări musculare. Sunt prezente sub forma fasciculațiilor, crampelor musculare, crizelor tetanice complete sau incomplete, tulburărilor de acuitate vizuală (prin interesarea musculaturii oculare). Asocierea dintre parestezii și crampe musculare se pare că este sugestivă pentru prezența hipomagneziemiei. Mialgiile sunt uneori puternic exprimate putând realiza forme pseudoreumatismale, cu cervicalgie, dorsalgie sau lombalgie.

Manifestări psihice. Bolnavii prezintă o hiperemotivitate anxioasă, pe fondul căreia se grefează crize paroxistice nervoase, a căror violență necesită de multe ori instituirea de urgență a terapiei specifice. Alteori se instalează o depresie reacțională, o psihastenie care creează dificultăți mari de acomodare la mediul ambiant. În deficitele acute de Mg apar forme delirante. Se mai remarcă isteria, trăirea emoțională super-

ficială, egocentrismul, mitomania, tendința la erotism (chiar la copii) și de a deveni „bolnavi închipuiți".

Manifestări osoase. Carența de Mg stă la baza osteogenezei imperfecte și a „îmbătrânirii" premature a țesutului osos. Din această cauză apar fracturi sau fisuri osoase la traumatisme minore, osteoporoză, rahitism, tasări ale corpurilor vertebrale etc.

Manifestări digestive. Bolnavii prezintă colopatii funcționale, colici abdominale, dischinezii biliare și, uneori, ulcer duodenal.

Manifestări cardiovasculare. Inima reacționează în fața deficitului de Mg^{2+} prin extrasistole atriale sau ventriculare, tahicardii, fibrilație atrială sau ventriculară. Datorită spasmului coronarian se poate instala angorul pectoral sau moartea subită. Mai pot apărea dureri precordiale atipice, dispnee de efort, lipotimie și vertij. Hipomagneziemia favorizează constricția arterială explicând declanșarea tulburărilor de irigație periferică și, îndeobște, a sindromului Raynaud.

Manifestări alergice. Carența de Mg accentuează manifestările alergice, deosebit de evidente în cazul astmului bronșic.

Manifestări endocrine. La femei s-a observat că lipsa de Mg^{2+} poate fi una dintre cauzele insuficienței estrogenice. De asemenea, menopauza are o evoluție mai zgomotoasă, cu pregnante tulburări neurovegetative.

Semne clinice. În hipomagneziemie se constată prezența, în 90% din cazuri, a semnului Chvostek și mai rar a semnului Trousseau. Această disociație, neîntâlnită în hipocalcemie, este deosebit de evocatoare pentru carența de Mg.

PROFILAXIE

Profilaxia primară a hipomagnezemiilor se obține evitându-se factorii responsabili de reducere sub pragul minim a magneziemiei. Măsurile preventive trebuie concentrate îndeosebi asupra persoanelor care au riscul cel mai mare de a instala această tulburare electrolitică. Se au în vedere bolnavii alimentați parenteral de-a lungul unor perioade mai lungi de timp, cei cu sindrom diareic cronic, pacienți cu afecțiuni renale ce duc la pierderea de magneziu (vezi tabelul 1), femeile în perioada de lactație și copii în timpul creșterii (îndeosebi la pubertate). La aceste grupe de subiecți, trebuie asigurate suplimente minerale pe cale orală sau intravenoasă. Bolnavii alimentați parenteral sau cu sindrom de malabsorbție pot fi protejați împotriva hipomagneziemiei prin administrarea zilnică i.v. a 5—25 mmol (120—500 mg) de magneziu. Dozele sunt și mai mari în situațiile ce se însoțesc de pierderea importantă a acestui mineral. La bolnavii cu eliminări urinare crescute de magneziu, la femeile aflate în perioada de alăptare sau la adolescenți, se recomandă aportul oral de magneziu. Acesta se prescrie sub forma mai multor preparate farmacologice : gluconat de magneziu (tabletă de 500 mg furnizează 1,2 mmol de magneziu), sulfat de magneziu (15 g de pulbere asigură 61,2 mmol de magneziu), hidroxid de magneziu (400 mg din sarea de magneziu asigură 3,5 mmol de magneziu) etc. În practica cli-

Scanned with OKEN Scanner

nică pentru aportul oral se preferă gluconatul de magneziu, care are mai puține efecte secundare (ex. diaree, crampe abdominale etc.) comparativ cu alte preparate. Administrarea acestui mineral se face numai după o prealabilă evaluare a funcției renale, rinichii trebuind să fie capabili să excrete excesul de magneziu administrat. La cei cu funcția renală alterată prescrierea magneziului se face numai sub controlul repetat al concentrației sale sangvine.

Profilaxia secundară a hipomagneziemiilor urmărește restabilirea cât mai rapidă a magneziemiei normale. Dozele de magneziu prescrise se dau sub controlul repetat al concentrației sale sangvine.

TRATAMENTUL HIPOMAGNEZIEMIILOR

TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Repausul la pat. Se impune în faza acută a deficienței magneziene. Efortul fizic, prin creșterea nivelului circulant de catecolamine și glucocorticoizi, facilitează apariția aritmiilor cardiace grave. O dată cu refacerea rezervelor de Mg ale organismului și normalizarea magneziemiei, activitățile fizice pot fi desfășurate în mod progresiv.

Regimul alimentar și aportul hidric. Se recomandă consumul de alimente bogate în Mg^{2+}, ca nuci, fasole, mazăre, măcese, cacao și ciocolată. Asigurarea unui aport proteic adecvat, cu o concentrație ridicată de aminoacizi esențiali permite utilizarea optimă a Mg^{2+} existent. În formele cronice este necesară asigurarea unei cantități de Mg^{2+} de 10—11 mg/kg-corp pe zi, ce poate fi redusă, o dată cu normalizarea magneziemiei, la 6—8 mg/kg-corp pe zi. Aportul hidric trebuie redus la strictul necesar, controlat prin senzația de sete, întrucât diurezele abundente antrenează prin urină cantități suplimentare de Mg^{2+}.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Acest tratament se adresează formelor secundare de hipomagneziemie (vezi tabelul 1). Întrucât terapeutica cauzală depășește în multe situații cadrul expunerii de față, amintim doar câteva dintre măsurile ce pot fi întreprinse pentru rezolvarea etiologiei acestei tulburări electrolitice: asigurarea unui aport corespunzător de magneziu în cazul alimentației parenterale prelungite, consumul unei alimentații echilibrate nutritiv, tratamentul chirurgical al tumorilor paratiroidiene însoțite de hiperparatiroidism, combaterea alcoolismului cronic, întreruperea tratamentului diuretic sau administrarea sa discontinuă, asocierea sulfatului de magneziu terapiei cu insulină și glucoză hipertonă a cetoacidozelor diabetice etc.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL PATOGENIC

În cazurile la care manifestările clinice induse de deficitul magnezic sunt brutale, necesitând un tratament rapid se recurge la administrarea i.v. lentă de Mg^{2+}, până când simptomatologia severă cedează sau diminuează ca intensitate, continuându-se apoi cu un preparat de magneziu administrat oral. În cazurile mai puțin grave se începe cu terapia orală cu magneziu. Administrarea parenterală a magneziului se utilizează în situațiile de urgență. Se recomandă a fi evitată calea i.m., întrucât este dureroasă. Intravenos se poate folosi sulfatul de magneziu în doze de 4—6 g/zi (2—3 fiole de 10 ml a 20%), injectat lent sau perfuzia cu soluție izotonică de magneziu în doze de 2—4 mg/kg-corp pe zi, administrată lent pentru evitarea congestiei periferice, a senzației neplăcute de căldură și a hipotensiunii arteriale. O dată cu remiterea simptomatologiei acute, se recurge la administrarea orală a magneziului în doze de 50—100 mEq (600—1 200 mg) pe zi timp de mai multe zile, în scopul refacerii deficitului magnezian al organismului. Se continuă ulterior prin asigurarea unui aport zilnic de 300—350 mg de magneziu.

Pentru o cât mai bună fixare și utilizare a magneziului în celule, terapia poate fi completată cu vitamina B_6 (fixează Mg celular) și vitamina E-forte (facilitează pătrunderea intracelulară a Mg), mai ales în deficitul magnezian care evoluează cu magneziemie aproape normală. Insuficiența renală acută și cea cronică, în stadiul oligoanuric constituie singurele contraindicații ale administrării magneziului.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERPOTASEMIILE

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Hiperpotasemia este o creștere a concentrației plasmatice a potasiului peste 5 mEq/l. În practica medicală se întâlnesc două tipuri de hiperpotasemie, și anume, una falsă (pseudohiperpotasemie) și una reală (propriu-zisă).

Pseudohiperpotasemia

Este dată de ridicarea concentrației potasiului în serul recoltat, fără ca valorile obținute să corespundă însă kaliemiei. Acest lucru se datorează condițiilor diferite care pot interveni între măsurarea potasiului *in vivo* și cea *in vitro*. În ultima situație, kaliul este dozat după coagularea sângelui. Cum potasiul este componentul electrolitic intracelular cel mai important, o dată cu degradarea elementelor figurate, acesta este eliberat în mediul ambiant. În condiții normale, valoarea sa se mărește cu până la 0,5 mEq/l. Dacă numărul leucocitelor sau trombocitelor crește mult în anumite afecțiuni hematologice (>100 000 leucocite/ml, respectiv >500 000 trombocite/ml), după coagularea sângelui se eliberează cantități suplimentare de potasiu care dau o falsă imagine asupra concentrației serice a acestuia. Valorile atinse se pot ridica până la 9 mEq/l. Prezența pseudohiperpotasemiei trebuie suspectată ori de câte ori în fața unor valori ridicate ale potasiului seric nu sunt cauze evidente pentru ridicarea kaliemiei, când nu se constată modificări electrocardiografice și când nu apar alterări ale forței musculare. De asemenea, dozarea potasiului după heparinizarea sângelui recoltat, cât și numărarea leucocitelor și trombocitelor pot să clarifice originea pseudohiperpotasemiei.

În afara acestor situații, creșterea falsă a kaliemiei poate să apară prin hemoliză indusă în timpul recoltării vicioase a sângelui. Prelungirea menținerii garoului, creșterea întoarcerii venoase (prin contracții ritmice ale mâinii) în fața barajului creat de acesta, cât și puncția venoasă propriu-zisă, produc traumatisme mecanice asupra hematiilor din sângele recoltat, distrugându-le într-un procent variabil. Liza eritrocitelor permite potasiului să treacă în mediul ambiant și să indice, în mod artificial, valori ridicate ale kaliemiei. Culoarea roșie a serului recoltat arată prezența hemoglobinei și, indirect, distrugerea parțială a hematiilor. Se anticipează găsirea unei concentrații mai mari a potasiului.

Scanned with OKEN Scanner

Hiperpotasemia propriu-zisă

Apare în situațiile clinice prezentate în tabelul 1. *Aportul crescut de potasiu* produce, în rare cazuri, o hiperpotasemie, întrucât organismul sănătos poate tolera cantități de kaliu de 5—10 ori mai mari decât cele normale, iar eliminările de potasiu prin urină sunt în cantități proporționale cu aportul.

TABELUL 1

Etiologia hiperpotasemiilor

1. Aport de potasiu :
   a — aport oral sau i.v. de KCl
   b — transfuzii cu sânge conservat
   c — administrarea de preparate conținând potasiu

2. Eliberarea crescută de potasiu din celule :
   a — acidoze
   b — hipertonicitate plasmatică
   c — stări catabolice severe (infecții)
   d — necroze celulare :
      — arsuri
      — sindrom de strivire
      — unele intervenții chirurgicale
      — hemoliză
      — chimioterapia limfoamelor
   e — hipoxia severă
   f — medicamente :
      — Digitală
      — Succinilcolina
      — Heroina
      — Arginina
      — substanțe alfa-adrenergice
   g — deficiență de insulină
   h — paralizie periodică familială (forma hiperkaliemică)

3. Reducerea eliminărilor renale de potasiu :
   a — insuficiență renală acută (organică sau funcțională)
   b — insuficiență renală cronică (stadiul terminal)
   c — hipoaldosteronism
   d — scăderea sensibilității tubului la aldosteron :
      — medicamente antialdosteronice
      — lupusul sistemic eritematos
      — amiloidoză
      — transplant renal
      — siclemie
      — defect congenital în excreția de potasiu
      — nefrită cronică interstițială
   e — depleție sodică

Scanned with OKEN Scanner

Totuși, în anumite situații, administrarea exagerată a acestuia poate depăși temporar, capacitatea de eliminare renală : prin ingestia exagerată, în mod accidental, de sare fără sodiu ; prin administrarea rapidă, i.v., a unor doze mari de penicilină potasică (penicilina G conține 1,7 mEq/l/1 milion unități), sau de soluții cu săruri de potasiu și prin transfuzia de sânge parțial hemolizat.

Sângele conservat eliberează, în mod treptat, o parte din potasiul intraeritrocitar serului ambiant, astfel încât, după aproape 21 de zile, concentrația acestuia în plasmă poate atinge 30 mEq/l. Dacă funcția renală este afectată, excreția potasiului diminuă și concentrația sa plasmatică se ridică.

Scăderea eliminărilor renale de potasiu face parte din tabloul biologic al insuficienței renale acute și cronice. În contrast cu formele acute, afectările renale cronice nu induc hiperpotasemiile decât în stadiile avansate ale bolii. Totuși, dacă aportul de potasiu este excesiv sau dacă apar situații în care se produce necroza celulară extinsă, kaliemia se ridică încă din fazele mai puțin avansate ale insuficienței renale. Hiperpotasemia se instalează mai devreme în interesarea primară a zonei medulare a rinichiului (nefrită interstițială cronică).

În insuficiența suprarenală primară (boala Addison) se constată reducerea secreției glucocorticoizilor și mineralocorticoizilor, în contrast cu afectarea secundară a corticosuprarenalei (prin deficiență hipotalamohipofizară), când sinteza de aldosteron este relativ normală, întrucât ACTH nu deține un rol esențial în secreția sa. Hipoaldosteronismul intervine în instalarea hiperpotasemiei prin reducerea excreției kaliului la nivelul tubilor renali. Acest fenomen se întâlnește în boala Addison și hipoaldosteronismul selectiv. Cel din urmă apare prin scăderea elaborării de renină sau prin alterarea căilor de sinteză ale aldosteronului. Hiporeninismul se instituie atât la cei cu funcție renală normală, cât și la cei cu diverse nefropatii. În primul caz se pare că este vorba de un defect primar în elaborarea reninei de către aparatul juxtaglomerural, iar în al doilea caz, de instalarea sclerozei acestuia, secundară nefropatiei coexistente. Cea mai frecventă afecțiune asociată cu hipoaldosteronismul selectiv este diabetul zaharat. Lipsa sau reducerea enzimelor necesare conversiei corticosteronului în aldosteron reprezintă o altă cauză favorizantă a deficitului mineralocorticoid.

Un alt factor propice reducerii eliminării renale de potasiu îl reprezintă lipsa de răspuns a tubului renal la acțiunea aldosteronului. Unele diuretice ca Spironolactona, Triamterenul sau Amiloridul reduc efectul hipokalemiant al aldosteronului. Dacă se asociază și o ingestie crescută de potasiu se instalează hiperpotasemia.

Aceste diuretice trebuie evitate la bolnavii cu insuficiență renală cronică și, în special, la diabetici, datorită frecvenței ridicate a hipoaldosteronismului selectiv produs prin scleroza juxtaglomerulară.

Anumiți pacienți cu lupus eritematos diseminat, amiloidoză, transplant renal, siclemie și o largă varietate de alterări congenitale ale tubului contort distal au o capacitate redusă de a excreta potasiu și, în consecință, concentrația plasmatică a acestuia se ridică. De asemenea, prezența nefritelor cronice interstițiale alterează și ele răspunsul nefronilor la acțiunea aldosteronului.

Depleția sodică intervine în apariția hiperpotasemiei prin reducerea consecutivă a volemiei, fitratului glomerular și prin alterarea pompei

Na^+—K^+—ATPază. Deși în tubul contort distal are loc o reducere a eliminării de potasiu, în condițiile scăderii disponibilității sodice, cauza majoră a creșterii concentrației plasmatice a kaliului o constituie accentuarea resorbției acestuia la nivelul tubilor colectori. La acest lucru contribuie scăderea perfuziei porțiunii terminale a nefronilor. Depleția sodică accentuează hiperpotasemia mai ales în cazul insuficienței renale cronice și a hipertensiunii arteriale, când restricția de sare poate produce, în condițiile coexistenței spre exemplu a vărsăturilor, scăderea volemiei și, implicit, reducerea kaliurezei. *Eliberarea crescută de potasiu din celule* capabilă de a produce hiperpotasemia se întâlnește în diferite situații. Acidoza este una dintre cauzele cele mai frecvente. Ea determină ieșirea potasiului din celule și pătrunderea în interiorul acestora a sodiului și a ionilor de hidrogen (pentru $3K^+$ ce părăsesc celula intră $2Na^+ + 1H^+$). În general, pentru fiecare reducere cu 0,1 unități a *p*H-ului arterial se produce o creștere a kaliemiei cu aproape 0,6 mEq/l. În felul acesta, acidoza poate induce hiperpotasemia chiar și la subiecții cu depleție potasică. Efectul acizilor minerali este cu mult mai puternic decât cel al acizilor organici. Aceștia din urmă se pare că influențează destul de puțin kaliemia. Astfel, în timp ce concentrația potasiului plasmatic crește în insuficiența renală, prin acumulare de radicali acizi anorganici, în acidoza lactică valoarea acestuia este insuficient mărită. Același lucru este valabil și pentru cetoacidoza diabetică, unde se pare că hiperpotasemia este datorată mai mult deficitului de insulină sau hipertonicității plasmatice decât acidemiei propriu-zise. Cu cât durata reducerii *p*H-ului este mai mare (până la un anumit nivel), cu atât posibilitatea ridicării kaliemiei este mai evidentă. Inițial aceasta urcă puțin dar, cu timpul, valoarea sa crește progresiv. În acidozele respiratorii cronice potasemia se modifică extrem de puțin în fazele inițiale; apoi se ridică ușor, urmând să se normalizeze în perioada imediat următoare. Acest lucru se datorează efectului compensator al rinichiului prin intermediul căruia se elimină cantități crescute de potasiu. Astfel, acidoza respiratorie cronică se asociază hiperpotasemiei doar în perioada inițială, pentru ca, ulterior, valoarea potasemiei să rămână nemodificată. În schimb, acidoza respiratorie acută se însoțește pe toată perioada evoluției sale de hiperpotasemie.

Hipertonicitatea plasmatică are efect direct asupra creșterii kaliemiei, independentă de schimbările apărute în lichidul extracelular, de *p*H, de concentrația de bicarbonat și de natura substanței care produce hipertonicitatea. Mecanismele prin care se produce apariția hiperpotasemiei se pare că sunt legate de deshidratarea celulară, favorizând mărirea concentrației potasiului intracelular care, depășind-o cu mult pe cea extracelulară, permite — în virtutea gradientului creat — efluxul kaliului din celule. În practica medicală hipertonicitatea plasmatică asociată cu hiperpotasemia se întâlnește în diabetul zaharat ce evoluează cu comă hiperosmolară fără cetoacidoză. În acest caz, în afara hipertonicității intervin deficiența de insulină și hipoaldosteronismul selectiv (frecvent întâlnit la diabetici).

Deficiența de insulină reprezintă un factor important în apariția hiperpotasemiei întrucât păstrarea potasiului în celule se face sub influența acestui hormon. Carența de insulină reprezintă totodată una din

cauzele declanşării acidemiei, hipertonicităţii plasmatice şi hipoaldosteronismului selectiv, al căror rol în alterarea balanţei de potasiu a fost deja prezentat anterior.

Acelaşi efect, dar de intensitate mult mai mică, se poate obţine prin folosirea unor medicamente ca Digitala, Propranololul, Succinilcolina, Arginina şi Lizina clorhidrică. Digitala se pare că reduce captarea potasiului din lichidul extracelular ca urmare a blocării pompei de Na^+—K^+. Dozele terapeutice au totuşi o influenţă redusă asupra ridicării kaliemiei. Propranololul prin blocarea betaadrenergică alterează captarea celulară a potasiului. Succinilcolina, musculo-relaxant întrebuinţat în anestezie creşte permeabilitatea ionică a membranelor celulare şi se asociază cu creşteri uşoare ale potasiului plasmatic la subiecţii sănătoşi. În cazul anumitor afecţiuni neuromusculare, arsuri, traumatisme întinse sau tetanus, kaliemia poate să se ridice până la 6 mEq/l dacă este folosită succinilcolina.

Utilizarea argininei sau lizinei hidroclorice în terapia alcalozei metabolice se asociază adesea cu hiperpotasemia (mai ales la pacienţii cu funcţia renală alterată). Efluxul evident al potasiului se pare că este legat de un efect specific intracelular — insuficient cunoscut — al acestor aminoacizi.

Paralizia periodică familiară (forma hiperkalemică) este o tulburare familiară rară, de etiologie neprecizată. Hiperpotasemia şi paralizia apar după ingestia unor cantităţi relativ mici de potasiu sau prin interferarea cu stimuli aparent fără o legătură directă cu boala : relaxarea după exerciţii fizice, infecţiile, frigul, anestezia generală etc. Hiperpotasemia este produsă prin ieşirea potasiului din celule prin mecanisme încă necunoscute. În general, se ating valori ale kaliemiei până la 5,5 mEq/l, care rareori pot fi ridicate la 7 mEq/l.

Necrozele celulare întinse, prin distrugerea membranelor celulare, permit trecerea în lichidul interstiţial a unor mari cantităţi de potasiu. Dacă simultan funcţia renală se alterează prin reducerea irigării rinichilor (stări de şoc), prin blocarea cu mioglobină (posttraumatic) sau hemoglobină (posthemoliză), atunci hiperpotasemia atinge valori ridicate.

Hipoxia, prin alterarea permeabilităţii celulare, permite efluxul potasic în mediul ambiant.

MANIFESTĂRI CLINICE

Sunt în general nespecifice şi cuprind *astenia musculară, abolirea reflexelor osteotendinoase, paralizia musculaturii extremităţilor* sau a *musculaturii respiratorii, distensia abdominală, confuzia mentală, parestezііle limbii, buzelor* şi *membrelor superioare* şi *inferioare*. Afectarea motorie cu paralizie flască, abolirea reflexelor osteotendinoase şi conservarea răspunsului idiomuscular este excepţională. Ea predomină la extremităţi şi poate atinge perechile de nervi cranieni, ceea ce o diferenţiază de paraliziile prin lipsă de potasiu. Paralizia musculară de obicei nu apare decât când nivelul concentraţiei potasiului în sânge depăşeşte 8 mEq/l. Cu toate acestea, pacienţii cu paralizie periodică fami-

liară devin simptomatici la valori de numai 5,5 mEq/l, sugerând că sunt sensibili la creșteri mici ale potasemiei. În hiperpotasemie slăbiciunea musculară începe în extremitățile inferioare și ascensionează spre trunchi și membrele superioare. În stadiile avansate este afectată și musculatura respiratorie a cărei paralizie amenință viața pacientului.

Semnele cardiovasculare sunt cele mai importante. Ele se manifestă prin bradicardie, hipotensiune arterială, dispnee de efort, tulburări de ritm și de conducere ale inimii. Aritmiile cele mai frecvent întâlnite sunt reprezentate de extrasistole, tahicardie și fibrilație ventriculară, bradicardie și oprire sinusală, ritmul idioventricular, blocul atrioventricular de gradul I. Pacientul acuză palpitații, pulsul este neregulat și rapid sau regulat, rar și amplu, apar ameteli, uneori sincope, dureri anginoase, paloare, transpirații. Ascultarea prelungită a inimii evidențiază asurzirea zgomotelor cardiace, variația caracterului și intensității primului zgomot, uneori ritm în trei timpi sau neregularitatea completă a frecvenței cardiace. Întrucât oricând poate interveni oprirea cardiacă, diagnosticarea și tratarea de urgență a hiperpotasemiei reprezintă o problemă vitală.

PROFILAXIE

Prevenirea hiperpotasemiei se poate obține prin evitarea instalării situațiilor care duc la scăderea excreției potasice și/sau creșterea aportului acestui mineral. Nu întotdeauna este ușor să se obțină aceste deziderate, însă pot fi luate o serie de măsuri cu caracter profilactic. Dintre acestea menționăm: folosirea pentru transfuzii doar a sângelui proaspăt sau recent recoltat, evitarea administrării preparatelor bogate în potasiu (ex. sarea fără sodiu) la cei cu tulburări de excreție renală, evitarea stărilor infecțioase severe, a traumatismelor ce produc necroze celulare, echilibrarea diabetului zaharat, înlocuirea anumitor medicamente cu potențial hiperkalemiant cu substanțe farmacologice fără acest efect secundar, practicarea chimioterapiei limfoamelor în condițiile unor hidratări adecvate a bolnavului (preferabil cu ape alcaline), evitarea stărilor hipoxice severe, a factorilor implicați în instalarea insuficienței renale acute sau cronice și a hipovolemiei etc.

TRATAMENTUL HIPERPOTASEMIEI

TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

- **Repausul la pat.** Nu este obligatoriu în formele ușoare sau medii ale hiperpotasemiei. El devine necesar în cazul prezenței unor valori ridicate ale kaliemiei, care produc hipotensiune arterială, paralizii ale mus-

culaturii scheletice, astenie marcată și insuficiență cardiacă prin tulburări de ritm și de conducere ale inimii. Durata sa este variabilă în funcție de perioada de timp în care se face corecția hiperpotasemiei.

Regimul alimentar și aportul hidric. Dieta trebuie să fie săracă în potasiu. În acest scop se exclud din alimentație produsele cu conținut crescut de potasiu : drojdia uscată, fasolea, laptele praf, mazărea, prunele uscate, strugurii, șunca afumată, ciupercile, varza acră, tonul conservat, dovleacul, nucile, ciocolata amară, anghinarea, cartofii, bananele și caisele. Se limitează, de asemenea, alimentele cu un conținut mediu de potasiu, a căror folosire poate fi parțial utilizată doar în cazurile ușoare de hiperpotasemie. Dintre acestea cele mai importante sunt : conopida, măcrișul, țelina, ciresele, andivele, roșiile, ridichile, zmeura etc. Regimul trebuie să fie sărac în proteine, îndeosebi în cele de proveniență animală. Se exclud atât carnea de vițel, iepure, vită, oaie, știucă, păstrăv, somn, morun, porc cât și sardelele. Sunt permise alimente cu conținut scăzut de kaliu ca grăsimile, uleiurile, untul, zahărul rafinat, mierea, făina de grâu, pâinea albă, orezul. Dieta trebuie să fie bogată în glucide care, pe de o parte asigură aportul energetic necesar desfășurării funcțiilor vitale ale organismului, iar pe de altă parte împiedică creșterea catabolismului proteic care accentuează gradul de hiperpotasemie. Un aspect important al alimentației bogate în zaharuri îl constituie faptul că excesul de glucide fiind depozitat sub formă de glicogen la nivel muscular și hepatic înglobează câte 3,6 mEq de potasiu la fiecare 10 g de glicogen format.

Aportul hidric crescut reprezintă un adjuvant terapeutic important, fiind indicat în formele de hiperpotasemie care nu evoluează cu insuficiență renală. Ingestia unor cantități de 3—5 l/zi duce la spolierea treptată a organismului de excesul potasic existent. Terapia hidrică este deosebit de eficace în cazul existenței necrozelor celulare întinse, a stărilor de catabolism accelerat, în cazul administrării accidentale de potasiu pe cale orală sau în perfuzie. Totodată se facilitează reducerea hipertonicității plasmatice care constituie unul din factorii etiologici ai hiperpotasemiei.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Este necesară îndepărtarea cauzelor declanșante ale hiperpotasemiei, întrucât numai în acest fel se poate ajunge la o normalizare durabilă a kaliemiei. Fără a se intra în detalii, prezentăm numai aspectele etiologice particulare.

Paralizia periodică familială beneficiază de terapia cu Nefrix, în doze de 25—50 mg/zi sau Ederen, 20—30 mg/zi. Se recomandă consumul unor diete bogate în hidrați de carbon și respectarea unui regim de protecție fizică împotriva eforturilor viguroase. S-a constatat că după exerciții fizice intense, în perioada de repaus, crizele de paralizie pot fi exacerbate.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiența renală avansată ajunsă în stadiul de oligoanurie necesită hemodializă.

Hipoaldosteronismul, secundar insuficienței suprarenale, necesită terapie de substituție. Se administrează : Dezoxicorticosteron, 5 mg la 3 zile (în urgență 10 mg/zi) ; Aldosteron, 1 mg/zi sau Fludrocortizon 0,1 mg/zi. Pericolul de supradozare apare atunci când bolnavul crește în greutate cu mai mult de 0,5 kg/zi și apar edeme. În acest caz se reduce doza la jumătate sau chiar mai mult, sau se rărește administrarea. În schimb, în cazurile de insuficiență renală asociată cu rezistență aldosteronică, cantitățile zilnice ale mineralocorticoizilor sunt moderat crescute.

TRATAMENTUL PATOGENIC

Tratamentul trebuie condus înspre corectarea hiperpotasemiei și a consecințelor ei. Este necesar a se avea în vedere că normalizarea concentrației plasmatice a potasiului nu reflectă în totalitate echilibrarea bilanțului acestuia. De aceea, alături de kaliemie se urmărește evoluția modificărilor electrocardiografice și a forței musculaturii scheletice. Uneori, chiar la valori mici ale potasemiei (sub 5,5 mEq/l) pot apare manifestări de paralizie periodică, niveluri la care alte persoane nu prezintă nici un fel de semne sau simptome clinice. Din aceste considerente, intervenția terapeutică trebuie făcută ținând seama de valoarea kaliemiei dar și de alterarea forței musculare și modificărilor electrocardiografice. În general, se apreciază că, ori de câte ori hiperpotasemia crește rapid peste 6 mEq/l, este necesară instituirea măsurilor terapeutice de urgență (tabelul 2). În cazul hiperkaliemiei cronice se apelează la măsurile terapeutice prezentate în tabelul 3.

TABELUL 2

Tratamentul de urgență al hiperkaliemiei

Produsul farmacologic	Mecanism de acțiune	Doze	Începutul acțiunii	Durata efectului hipokalemiant
1	2	3	4	5
Gluconat de calciu (10%)	Antagonist de membrană	10—20 ml i.v.	1—3 min	30—60 minute
Bicarbonat de sodiu	Antagonist de membrană ; crește influxul potasic în celule	50—100 mEq i.v.	5—10 min	~2 h
Soluții saline (3%)	Antagonist de membrană	50—100 mEq i.v.	5—10 min	~2 h

1	2	3	4	5
Glucoză + insulină	Cresc Influxul potasic în celule	50 g glucoză tamponată cu 24 u insulină; i.v.	30 min	4—6 h
Rășini schimbătoare de ioni	Excreția potasiului	25—50 g oral sau rectal asociat sorbitolului	1—2 ore	4—6 h
Hemodializă și dializă peritoneală	Excreția potasică	—	În cîteva minute de la începutul terapiei	Până dializa se întrerupe
Diuretice (Furosemid Acid etacrinic).	Excreția potasică	40 mg i.v. 50 mg i.v.	O dată cu începutul diurezei	Până efectul diuretic dispare

TABELUL 3

Tratamentul hiperkaliemiei cronice

1. Dietă hipokaliemică (<60 mEq/zi)
2. Eliminarea oricăror surse de aport potasic
3. Evitarea drogurilor care predispune la hiperkaliemie
4. Evitarea hipovolemiei
5. Bicarbonat de sodiu
6. Diuretice (tiazide)
7. Rășine schimbătoare de ioni
8. Mineralocorticoterapie
9. Medicația anabolizantă

Calciul are rolul de a restabili excitabilitatea membranelor celulare, alterată sub acțiunea hiperpotasemiei. Utilizarea sa se recomandă și în cazurile de oligoanurie care, de regulă, se asociază și cu hipocalcemia. Efectul protector al calciului este imediat, dar durata acțiunii sale este scurtă (30—60 de minute). Din aceste considerente el se folosește în urgențe, permițând celorlalte mijloace terapeutice să intre în acțiune. Doza uzuală inițială este de 10 ml de gluconat de calciu din soluția de 10%. Administrarea se face lent în 3—4 minute. Dacă modificările electrocardiografice persistă, după 5 minute doza inițială poate fi repetată. Utilizarea sărurilor de calciu este contraindicată la cei care sunt sub tratament digitalic.

Soluțiile saline izo- sau hipertonice atenuează, de asemenea, consecințele hiperpotasemiei. Hiponatremia și depleția de volum trebuie combătute, întrucât accentuează toxicitatea concentrațiilor crescute de potasiu asupra inimii. Se pare că sodiul administrat în exces

favorizează captarea celulară a kaliului din lichidul interstiţial. De asemenea, prin creşterea osmolarităţii plasmatice se produce trecerea apei din celule în mediu ambiant, ceea ce diminuează o parte din kaliemie. Totodată, hipernatremia contracarează efectele hiperpotasemiei crescând rata de depolarizare a membranelor celulare. Dintre soluţiile care conţin sodiu se preferă dicarbonatul sau lactatul de sodiu, întrucât acestea corectează acidoza, atât de frecvent întâlnită la bolnavii cu hiperpotasemie. Ele se pot administra separat sau în amestec, alături de glucoză 10% şi ser fiziologic. Un exemplu în acest sens îl reprezintă adăugarea a 90 mEq de dicarbonat de sodiu la 1 litru de ser fiziologic, îmbogăţit cu 10% glucoză. Amestecul realizat aduce un aport de 234 mEq/l de sodiu. Din acesta se administrează în primele 30 de minute 500 ml care pot fi repetaţi după 2—3 ore. În tratamentul de urgenţă se pot administra cu prudenţă şi soluţii hipertone de clorură de sodiu 3%. Soluţiile saline se dau doar la indivizii care pot tolera cantităţi importante de sodiu. Ele sunt primejdioase la persoanele în vârstă sau cu cardiopatii cronice, întrucât pot declanşa edemul pulmonar acut. Pentru a reduce la minimum încărcarea volemică se introduc câte 100 ml de glucoză, 20% (corectată cu 1 u insulină la 2 g glucoză), repetaţi la nevoie după 5 minute. Se asociază câte 45 mEq de dicarbonat de sodiu, administraţi în ritm foarte lent, dacă pacientul nu prezintă semne de congestie pulmonară.

Glucoza şi insulina favorizează intrarea potasiului în celule o dată cu pătrunderea şi depozitarea glucozei sub formă de glicogen. La persoanele nediabetice acest efect poate fi obţinut doar prin administrarea soluţiilor de glucoză 10%, care stimulează secreţia insulinei endogene. Se pot administra câte 500 ml glucoză 10% timp de 30 de minute. La diabeticii insulinodependenţi se face corecţia glucozei perfuzate cu 1 u de insulină rapidă (ex.: actrapid) la 2 g de glucoză şi se trece, temporar, pe administrare subcutanată de insulină cu durată rapidă de acţiune (Actrapid sau insulină cristalină), care are un efect mai uşor de controlat din punct de vedere metabolic. În aceste condiţii, kaliemia se reduce cu 1—2 mEq/l, dar revine la nivelul iniţial când glicogenul se transformă din nou în glucoză. Scăderea potasemiei se remarcă după 1/2 oră şi durează timp de aproape două ore. La nevoie, perfuzia de glucoză şi insulină poate fi repetată.

Dicarbonatul de sodiu favorizează, de asemenea, captarea potasiului de către celule. Utilitatea sa este probată nu numai în cazul prezenţei acidozelor, dar chiar în cazurile care evoluează fără tulburări ale echilibrului acidobazic. Se utilizează de obicei dicarbonatul de sodiu în concentraţie de 14%, din care se administrează 50—100 miliechivalenţi. Efectul începe după 5—10 minute de la injectare şi persistă timp de aproape două ore. El poate fi adăugat soluţiilor saline sau glucozate, cu care realizează amestecuri eficiente hipokalemiante. De obicei, efectul dicarbonatului, glucozei, insulinei şi calciului este tranzitor. Dacă persistă factorii favorizanţi, după câteva ore, potasiul pătruns în celule iese din nou în lichidul interstiţial. De aceea, aceste măsuri terapeutice au o eficacitate probată doar pe o perioadă scurtă de timp şi trebuie urmate de intervenţii care să elimine potasiul din organism (diuretice, rezine schimbătoare de ioni, dializă). Pe de altă parte,

la pacienții cu valori moderate ale kaliemiei, utilizarea măsurilor terapeutice cu durată scurtă de acțiune nu este necesară, întrucât ele au caracter de urgență și o eficiență în timp foarte redusă. Se recurge, în acest caz, doar la una din metodele prin care se elimină, în mod lent, potasiul din organism.

Diureticele care sunt folosite în terapia hiperpotasemiei sunt tiazidele, acidul etacrinic și Furosemidul. În nici un caz nu se folosesc cele de genul Aldactonei, Triamterenului sau Amiloridului, care împiedică eliminarea urinară a potasiului. În general, diureticele permise nu sunt larg întrebuințate în tratamentul hiperpotasemiei, mai ales la pacienții cu hipoaldosteronism. Răspunsul acestora la Furosemid sau tiazide nu este semnificativ crescut. Ele sunt întrebuințate, mai ales, la bolnavii cu stări edematoase, unde, pe lângă eliminarea excesului potasic, produc și o reducere a lichidului extracelular.

Rășinile schimbătoare de ioni au un rol important în sustragerea potasiului din organism. Cea mai larg întrebuințată este polistirenul sulfonat de sodiu (Kayexalat). Administrat pe cale bucală sau rectală el captează în lumenul intestinal potasiul pe care-l elimină apoi o dată cu materiile fecale. Fiecare gram de rezină poate lega 1 mEq de K^+, în schimbul căruia eliberează 2 mEq de Na^+. Doza uzuală orală este de 25 g/priză, putând fi repetată la fiecare 4—6 ore. Ea se administrează cu 100 ml de sorbitol în concentrație de 20%, pentru a preveni constipația. Pacienții care nu o pot ingera, pot beneficia de administrarea rezinei prin intermediul clismei. În acest scop se amestecă 50 g de rezină cu 50 ml de sorbitol 70% care se toarnă în 100 ml de apă. Produsul obținut se introduce în colon, unde este menținut cel puțin 30—60 de minute, iar dacă se poate chiar 2—3 ore. Fiecare clismă poate reduce kaliemia cu aproape 1—2 mEq/l în câteva ore. Aceste rezine constituie tratamentul de elecție al hiperpotasemiei moderate, iar acțiunea lor preventivă este foarte eficace. Astfel, la pacienții cu insuficiență renală care au o kaliemie sub 6,6 mEq/l, fără semne de alterare a forței musculare și fără modificări electrocardiografice, folosirea doar a rășinilor schimbătoare de ioni este suficientă pentru scăderea concentrației plasmatice a potasiului. Dacă însă valoarea acestuia depășește 7 mEq/l, atunci este necesară recurgerea la epurarea extrarenală. Rășinile au o serie de efecte secundare, printre care cele mai importante sunt: senzația de greață, constipația, hipopotasemia (prin utilizarea în exces) și retenția de sodiu (care a fost schimbat cu potasiu). Acest ultim aspect face ca utilizarea lor, la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau renală, să fie făcută cu mare prudență, întrucât există riscul creșterii volemiei și al instalării edemului pulmonar acut. Retenția de sodiu ar putea fi prevenită prin utilizarea rășinilor care schimbă potasiul cu calciul.

Hemodializa și dializa peritoneală constituie mijloacele cele mai rapide și cele mai durabile în lupta împotriva hiperpotasemiei. Se apelează la ajutorul lor atunci când kaliemia depășește 7 mEq/l și când celelalte măsuri terapeutice s-au dovedit ineficiente. Anomaliile electrocardiografice dispar în cursul primei jumătăți de oră. Totodată se corectează și celelalte perturbări umorale care însoțesc hiperpotasemia (acidemia etc.). Epurarea extrarenală nu se indică decât în acele cazuri care evoluează cu oligoanurie, unde există riscul supra-

încărcării volemice prin utilizarea celorlalte măsuri hipokalemiante. Ea se completează foarte bine cu acestea în caz de urgență, când, în așteptarea intrării în acțiune a epurării extrarenale, se folosesc soluții hipertone de glucoză corectate cu insulină, dicarbonat de sodiu, gluconat de calciu, iar la cei cu depleție sodică, soluțiile hipertone saline.

Medicația anabolizantă se dovedește utilă în tratamentul hiperpotasemiei. Ea reduce efectele catabolismului proteic, împiedicând eliberarea de potasiu în mediul extracelular. Totodată se favorizează înglobarea potasiului în structurile proteice nou formate. Dintre anabolizante, cel mai frecvent întrebuințate sunt : Testosteronul, 25 mg/zi i.m. (la bărbați) ; Estradiolul, 2,5 mg/zi i.m. (la femei) ; Decanofortul, 50—100 mg i.m., la 3 săptămâni sau Naposimul, 10 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

HIPOPOTASEMIILE

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Hipopotasemia este o scădere a concentrației serice a potasiului sub 3,5 mEq/l. Se apreciază că o reducere a potasemiei cu 1 mEq/l corespunde unui deficit al potasiului total din organism cu 20%. O potasemie normală nu exclude însă o scădere a potasiului total din organism. Cauzele producerii hipopotasemiei sunt redate în tabelul 1. Deficitul potasic prin reducerea aportului este foarte rar întâlnit întrucât el se găsește din abundență în numeroase alimente. Din această cauză hipopotasemia se întâlnește (mai ales), în cazurile de inaniție. De asemenea, ea poate fi prezentă atunci când alimentația parenterală prelungită este dată fără adaosul a 50 mEqK^+/zi, când se recurge doar la consumul de „ceai și pâine prăjită" de către unii vârstnici, când pacienții prezintă anorexie nervoasă, când consumă doar băuturi alcoolice sau când, în urma fenomenelor de ateroscleroză cerebrală avansată, se produce ingestia de pământ (împiedică absorția intestinală a potasiului).

Pierderea gastro-intestinală de potasiu este destul de frecventă. Ea se întâlnește atât în cazul vărsăturilor incoercibile, a aspirațiilor gastrice prelungite (sucul gastric conține K^+ între 20—110 mEq/l), cât și în diareile cronice datorate sindromului de malabsorbție, abuzului de laxative, fistulelor biliodigestive. Eliminările de potasiu în aceste situații depășesc aportul mediu, care este de 90 mEq/l. Specificăm că, în condiții normale, se elimină prin bilă 130—160 mEq/l K^+, prin sucul pancreatic 100—150 mEq/l K^+, iar prin sucul intestinal 100—150 mEq/l K^+. Întrucât cea mai mare parte a potasiului secretat nu mai este reabsorbit în condiții patologice, apare spolierea organismului de kaliu. În cazul sindromului Zollinger-Ellison sau al holerei se poate ajunge ca pierderea de K^+ să fie de aproape 300 mEq pe zi sau chiar mai mult (normal, pierderile digestive sunt în medie 8—10 mEqK^+/zi).

Ureteroenterostomia produce, de asemenea, spolierea organismului de potasiu, întrucât eliminarea urinară antrenează în mod cronic pierderea de K^+ secretat în cantități mari de către intestin.

În afara eliminărilor directe de potasiu, ele se pot realiza și pe cale renală, datorită atât alcalozei metabolice (generată de eliminarea prin vărsături a ionilor de hidrogen), cât și hiperaldosteronismului secundar

Etiopatogenia hipopotasemiilor

I. Scăderea aportului de potasiu :
1 — inaniție, alcoolism, anorexie, geofagie, sindromul „ceai și pâine prăjită"
2 — alimentație parenterală fără potasiu

II. Creșterea eliminării de potasiu :
A. Pe cale digestivă :
1 — vărsături, aspirație gastrică prelungită
2 — diaree :
— administrare de laxative în exces
— tumori viloase sigmoidiene sau rectale
— sindromul Zollinger-Ellison
— sindromul de malabsorbție
— fistule biliare sau intestinale
3 — ureteroenterostomie
B. Pe cale cutanată (transpirații excesive)
C. Pe cale renală
1 — diureză osmotică (glucoză, manitol, soluții saline hipertone)
2 — reluarea diurezei după insuficiență renală acută
3 — administrarea prelungită de diuretice
4 — hiperaldosteronism primar și secundar
5 — sindromul Bartter
6 — pielonefrite cronice „cu pierdere de potasiu"
7 — boala Cushing sau corticoterapia prelungită
8 — deficiență de magneziu
9 — cetoacidoză diabetică
10 — boli cronice cu bilanț azotat negativ
11 — leucemii
12 — aminoacidurie renală (sindrom Fanconi)
13 — deficiență renală genetică de secreție tubulară a potasiului
14 — acidoză tubulară renală
15 — tratament prelungit cu penicilină sodică sau carbenicilină
D. Trecerea potasiului în celule :
1 — alcaloze metabolice și respiratorii
2 — perfuzii cu glucoză hipertonă și insulină
3 — insulinom
4 — paralizie periodică hipokalemică
5 — delirium tremens
6 — tratamentul anemiilor megaloblastice
7 — proliferare leucemică
E. Diluția lichidului extracelular prin perfuzii masive și prelungite

pierderilor de apă și sodiu. Totodată, alcaloza metabolică favorizează pătrunderea potasiului plasmatic în celule, ceea ce accentuează hipopotasemia.

Transpirațiile excesive și *prelungite* pot constitui una dintre cauzele apariției hipopotasemiei. Cum prin sudoare se elimină, în mod obișnuit, cam 5 mEq/l de K^+, în cazul transpirațiilor abundente ce au loc la temperaturi ridicate și în condiții de umiditate a mediului ambiant, se pierd

până la 50--80 mEq de K^+. Dacă aceștia nu sunt compensați printr-un aport electrolitic adecvat, recurgându-se doar la ingestia de apă simplă pentru satisfacerea senzației de sete, atunci se instalează spolierea organismului de potasiu.

Creșterea pierderilor renale de potasiu reprezintă cea mai frecventă cauză de producere a hipopotasemiei. Una dintre modalitățile prin care se realizează acest lucru este creșterea fluxului urinar către tubul contort distal, unde are loc secreția potasică. Cu cât cantitatea de urină ajunsă la acest nivel este mai mare, cu atât secreția ionilor de kaliu devine mai importantă. Astfel, în condițiile unei funcții renale normale, la diabeticii cu glicozurie crescută, la cei tratați cu manitol, cu cantități mari de soluții saline izo- sau hipertone se produce o creștere a fluxului urinar la nivelul tubului contort distal și o mărire consecutivă a kaliurezei.

Tot prin mecanismul diurezei osmotice, de această dată realizată prin eliminarea crescută de uree și sodiu (în perioada de reluare a diurezei, după o insuficiență renală acută, sau după dezobstrucția tracturilor urinare) se poate provoca o kaliureză importantă.

Împiedicând reabsorbția sodiului și a apei în tubul contort proximal, unele diuretice ca Furosemidul, tiazidicele și Acidul etacrinic cresc fluxul urinar în tubii contorți distali și, implicit, măresc excreția de potasiu. Totodată, întrucât aceste diuretice produc un grad de alcaloză metabolică, se favorizează trecerea potasiului plasmatic în celule, ceea ce accentuează în plus hipopotasemia. La aceste mecanisme se adaugă și cel inițiat de scăderea volemiei și concentrației de sodiu, care, prin intermediul hiperaldosteronismului secundar, contribuie la eliminarea suplimentară de potasiu.

Alterarea resorbției sodiului în partea proximală a nefronilor se poate întâlni și în unele nefropatii cronice. Aceasta are drept rezultat mărirea fluxului urinar distal și secreției de potasiu. În cazuri severe se poate ajunge la pierderea a peste 200 mEq/zi.

Depleția potasică și hipopotasemia apar în mod obișnuit la pacienții cu acidoză tubulară proximală sau distală. Prezența competiției fiziologice între eliminarea urinară a ionilor de hidrogen și a celor de potasiu în cazul blocării parțiale a primilor, prin incapacitatea tubulară renală de a-i secreta — determină o pierdere marcată a kaliului. Instituirea terapiei cu alcaline în vederea normalizării echilibrului acidobazic, accentuează kaliureza, în cazul acidozei tubulare proximale. Acest lucru se datorează creșterii fluxului urinar în partea distală a nefronilor. În schimb, aceeași terapie — în cazul acidozei tubulare distale — reduce pierderea de potasiu. Cu toate acestea, chiar și în condițiile corectării acidozei, kaliureza nu este adusă la normal.

Creșterea activității mineralocorticoide este, de asemenea, responsabilă de apariția hipopotasemiei. Ea se întâlnește fie în cazul hiperaldosteronismului primar (sindromul Conn) indus de un adenom localizat sau o hiperplazie difuză a corticosuprarenalei, fie în cazul hiperaldosteronismului secundar indus de stenoza arterei renale, ciroză, insuficiență cardiacă congestivă; sindromul nefrotic, depleția de volum etc. Chiar și în aceste condiții, creșterea kaliurezei este dependentă, în parte, de asigurarea unui flux urinar adecvat în nefronul distal. Dacă acest lucru nu se obține (reducerea volemiei prin depleție sodică etc.), nu apare o kaliureză importantă, chiar și în condițiile unui pronunțat hiperaldoste-

Scanned with OKEN Scanner

ronism. Din aceste considerente, creşterea aportului de sare în alimentaţie şi implicit, a volumului extracelular se însoţeşte în caz de hiperaldosteronism, de eliminarea unor mari cantităţi de potasiu, a cărui concentraţie plasmatică poate fi adusă până la 1—2 mEq/l. Răspunsul hipokalemic la ingestia de sare reprezintă un mijloc suplimentar de a diagnostica hiperaldosteronismul primar. Pe de altă parte, dacă se creşte fluxul urinar în tubul contort distal prin utilizarea diureticelor, se asigură o depleţie potasică importantă. Acesta este şi motivul pentru care tratarea unor stări edematoase, prin folosirea Furosemidului sau a tiazidicelor impune, mai ales în condiţiile existenţei unui hiperaldosteronism important, suplimentarea aportului de potasiu.

O activitate mineralocorticoidă poate fi întâlnită şi în unele tumori pulmonare, prin secreţia unor peptide cu activitate mineralo-corticoidă şi în terapia cu hormoni glucocorticoizi.

Creşterea secreţiei de aldosteron se află, de asemenea, la baza apariţiei hipopotasemiei din sindromul Bartter. De etiologie necunoscută, se întâlneşte la copii sau la adulţii tineri şi se caracterizează prin astenie musculară, tetanie, depleţie de potasiu, absenţa edemelor şi a hipertensiunii, alcaloză metabolică. Este indus prin hiperplazia aparatului juxtaglomerular şi hipersecreţia de renină şi aldosteron. Kaliureza masivă din acest sindrom nu reprezintă numai o reflectare a hiperaldosteronismului întrucât suprarenalectomia şi terapia cu spironolactonă nu se dovedesc a fi întotdeauna eficiente în ameliorarea depleţiei de potasiu. Se bănuieşte că ar fi implicată o hipersecreţie de prostaglandine a căror prezenţă ar putea să sporească fluxul urinar din tubul contort distal. Administrarea de Indometacin nu corectează însă întotdeauna kaliureza sporită.

Deficienţa de magneziu este adesea asociată cu o kaliureză crescută. Corecţia acesteia normalizează eliminările de potasiu, dar nu în toate cazurile, ceea ce înseamnă că depleţia de magneziu reprezintă, uneori, doar un indicator al kaliurezei crescute.

Intrebuinţarea în scopuri terapeutice a unor doze mari de penicilină sodică sau carbenicilină poate spori secreţia renală de potasiu şi declanşarea hipopotasemiei. Acest lucru se datorează ameliorării fluxului urinar în nefronul distal prin eliminarea unor cantităţi suplimentare de apă şi sodiu, prin excreţia de anioni neabsorbabili (penicilina şi carbenicilina). Ori de câte ori aceştia din urmă se găsesc în tubul distal alături de sodiu, potasiul este eliminat la schimb cu sodiul, crescând astfel kaliureza.

Prezenţa unor anioni neabsorbabili — ca acidul betahidroxibutiric şi acetoacetatul — explică în parte spolierea de potasiu care apare în cetoacidozele diabetice. În aproape 20% din formele inaugurale ale acestora, potasemia poate fi sub 3,5 mEq/l, în ciuda acidozei care favorizează hiperkaliemia. Pe lângă mecanismul amintit intervine diureza osmotică creată în prezenţa glicozuriei.

Depleţia potasică este accentuată dacă se administrează insulină fără a se asigura un aport suplimentar de kaliu. Aceasta se datorează pătrunderii intracelulare — sub influenţa insulinei şi a glucozei — a potasiului.

Kaliureza este mărită şi în leucemiile acute, mai ales în forma monocitară sau mielomonocitară. Se pare că eliberarea crescută de lizozim,

de către celulele leucemice, a cărui resorbție se face la nivelul tubului contort proximal, îi alterează acestuia funcționalitatea. Rezultă o mărire a cantității de apă și sodiu care este pusă la dispoziția nefronului distal, ceea ce stimulează secreția unor cantități apreciabile de potasiu. Prin scăderea capacității de resorbție a tubului contort proximal se mărește eliminarea urinară a glucozei, aminoacizilor, acidului uric și a fosfaților, care determină, la rândul lor, o kaliureză suplimentară.

Trecerea potasiului plasmatic în celule sub acțiunea anumitor factori reprezintă o altă modalitate de reducere a kaliemiei. Unul dintre aceștia este insulina ce favorizează pătrunderea potasiului în celulele musculare și hepatice o dată cu influxul de glucoză. Depunerea ei sub formă de glicogen antrenează la fiecare 10 g înglobarea a 3,6 mEq de potasiu. Insulina are și un rol anabolic, stimulând sinteza proteică. Fiecare gram de azot înglobat în structurile celulare captează 3 mEq de potasiu. Totodată prin normalizarea metabolismului glucidic și lipidic, insulina scade cetogeneza, responsabilă de apariția acidozei la diabetici. Reducerea *p*H-ului sangvin reprezintă un indicator al efluxului potasic din celule (pentru 3 K^+ ieșiți din celulă se produce influxul a 2 Na^+ și 1 H^+). În condițiile unei administrări adecvate de insulină, reducerea acidozei și stimularea anabolismului sunt responsabile de pătrunderea potasiului în celule și scăderea kaliemiei.

Alcaloza metabolică constituie, de asemenea, un important factor care favorizează apariția hipopotasemiei. Ionii de H^+ sunt eliberați din celule în spațiul interstițial pentru a aduce *p*H-ul la valori cât mai apropiate de normal. Pentru a păstra electroneutralitatea, ionii de potasiu și sodiu pătrund în celule, ceea ce duce la scăderea kaliemiei. Pentru fiecare 0,1 unități de creștere a *p*H-ului se produce o reducere a K^+ plasmatic cu aproape 0,6 mEq/l. O dată instalată hipopotasemia crește resorbția renală de bicarbonat, ceea ce perpetuează alcaloza metabolică și, implicit, întreține hipopotasemia.

Paralizia periodică familiară este o afecțiune care evoluează cu normo-, hipo- sau hiperkaliemie. În forma hipokaliemică, simptomatologia clinică este declanșată de pătrunderea potasiului în celule cu reducerea kaliemiei până la valori de 1,5 mEq/l. Între perioadele paroxistice, bolnavii nu acuză nici o suferință, iar kaliemia este normală. Atacul paroxistic se pare că este dat de stimularea activității pompei sodiu-potasiu, prin diverși factori (adrenalină, glucocorticoizi), care duc la deplasarea potasiului plasmatic în celule, unde apare în concetrații de până la 20 de ori mai mari decât în mediul extracelular. După o perioadă variabilă de 6—48 de ore, potasiul iese din celule în mod spontan și reface kaliemia.

Tratamentul anemiei megaloblastice se însoțește de multe ori — mai ales în formele severe ale acesteia — de hipopotasemie. Explicația este dată de faptul că încorporarea intracelulară de acid folic sau vitamină B_{12} creează o accelerare a formării de hematii și, implicit, o înglobare de potasiu. Concentrația plasmatică a acestuia se reduce cu aproape 1 mEq/l. Uneori, când scăderea kaliemiei este și mai pronunțată, pot fi precipitate aritmiile cardiace. Valoarea medie a potasiului conținut în globulele roșii este de aproape 100 mEq/l. Diluția plasmatică prin perfuzarea unor cantități mari de lichide pe o perioadă de timp mai îndelungată reprezintă, de asemenea, o modalitate prin care poate apare hipopotasemia.

Scanned with OKEN Scanner

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările hipopotasemiei sunt multiple. Deși ele sunt evidente sub 3 mEq/l, semne discrete pot fi găsite și la valori situate între 3,5 și 3 mEq/l.

Semne și simptome generale. Bolnavii prezintă iritabilitate, anorexie, vărsături (care accentuează hipopotasemia), astenie (datorită modificării electroliților intracelulari), iar în cazurile severe — obnubilare și comă.

Semne și simptome neuromusculare. Reducerea forței musculare este relativ caracteristică scăderii kaliemiei. Primele manifestări apar la nivelul membrelor inferioare și, îndeosebi, la mușchii cvadriceps. De aceea bolnavii acuză reducerea capacității de a se deplasa pe jos și de a efectua anumite solicitări fizice. Pe măsură ce hipopotasemia avansează sunt afectați mușchii trunchiului, ai extremităților superioare, iar în cazuri extreme, mușchii respiratori (diafragmul și mușchii intercostali). Atingerea acestora din urmă constituie una din cauzele instalării exitusului. Bolnavii acuză, de asemenea, parestezii, tulburări de deglutiție, imposibilitatea de a ridica și de a ține capul vertical, ptoză palpebrală bilaterală etc. Pe fondul permanent de fatigabilitate musculară pot apărea accese paretice paroxistice, cu impotență funcțională tranzitorie, instalate brusc, mai ales la nivelul membrelor inferioare. În cazuri mai severe de hipopotasemie se descriu paralizii musculare flasce cu hipotonie, asimetrice, contracții musculare bruște cu revenire rapidă și spontană; mai frecvente la nivelul gambei, crizele sunt însoțite de diminuarea sau abolirea reflexelor osteotendinoase. Un semn specific hipopotasemiei îl reprezintă dispariția răspunsului idiomuscular. Izolat sau alternând cu episoadele descrise anterior există fenomene de hiperexcitabilitate neuromusculară manifestate prin crampe, spasme musculare, care pot merge până la crize de tetanie cu contractură generalizată (mai frecvent la femei). Semnele Chvostek și Trousseau pot fi puse în evidență. La bolnavii cu rabdomioliză se evidențiază colorarea roșiatică a urinei datorită eliminării renale a mioglobinei. Atingerea mușchiului cardiac se manifestă prin dilatația acestuia, ceea ce duce la apariția insuficienței de pompă a inimii. În afara musculaturii striate, hipopotasemia afectează și musculatura netedă, căreia îi imprimă aceeași hipoexcitabilitate la stimulii tonogeni. Datorită acestui fapt se instalează hipotensiunea arterială — predominent ortostatică — distensia gastrică, încetinirea tranzitului intestinal, iar în situațiile grave, ileusul paralitic. Manifestările digestive pot simula o afecțiune abdominală chirurgicală. O formă clinică particulară de afectare a musculaturii este reprezentată de paralizia hipokaliemică paroxistică familiară. Modificări paralitice apar în repaus sau după solicitări fizice intense, după prânzuri bogate în hidrați de carbon, după diverse stress-uri, tratamente cu corticoizi, glucagon sau adrenalină. Parezele de tip „flasc" se instalează rapid și dispar spontan după reechilibrarea kaliemiei. Între perioadele de acutizare lipsesc manifestările clinice, iar potasemia se găsește în limite fiziologice.

Semne și simptome renale. Scăderea capacității de concentrare a rinichilor explică poliuria și polidipsia. Urinele sunt izostenurice și conțin cantități reduse de sodiu. Restricția de lichide este greu tolerată — dar mai ușor decât în cazul existenței diabetului insipid și antrenează o sete imperioasă.

Scanned with OKEN Scanner

Semne și simptome cardiovasculare. Hipopotasemia se manifestă la nivelul inimii, îndeosebi prin tulburări ale excitabilității centrilor stimulatori cardiaci. Există o gamă largă de aritmii, a căror severitate, în cazurile grave, duce la încetarea funcției de pompă a cordului. Bolnavii acuză palpitații cu caracter regulat sau neregulat, modificări ale frecvenței pulsului, dispnee, paloare, ameteli, senzație de lipotimie, transpirații reci. Aceste manifestări sunt agravate de administrarea de digitală, ale cărei efecte toxice devin vizibile chiar în doze terapeutice (hipopotasemia crește sensibilitatea cordului la digitală). Măsurarea tensiunii arteriale evidențiază valori mici ale acesteia, care se reduc și mai mult în momentul ridicării în picioare. În cazul sindromului Conn, care se asociază cu o retenție crescută de sodiu și apă, dar și de o depleție de potasiu, apare hipertensiunea arterială sisto-diastolică, cu valori ale maximei până la 200 mm Hg și ale minimei în jur de 100 mm Hg. Nivelurile atinse sunt, în general, constante, iar pacienții dovedesc o toleranță bună a acestora.

PROFILAXIE

Profilaxia hipopotasemiilor se poate realiza numai prin evitarea situațiilor prin care se reduce aportul de kaliu și/sau se crește eliminarea acestuia. Uneori atingerea obiectivelor propuse este dificilă dat fiind numeroși factori care concură la favorizarea instalării condițiilor clinice care se pot asocia hipokaliemiei. Măsurile ce trebuie luate sunt uneori foarte complexe implicând colaborarea interdisciplinară. Dintre acestea menționăm : evitarea alcoolismului, terapia anorexiilor nervoase, corecția cu cantități corespunzătoare de potasiu a alimentației parenterale, evitarea excesului de laxative, aportul adecvat de kaliu în cazul transpirațiilor abundente sau eliminării urinare a mineralului în diverse afecțiuni renale, asigurarea unui aport suficient de potasiu la începutul terapiei anemiilor magaloblastice sau în cazul instituirii perfuziilor de glucoză tamponată cu insulină, evitarea perfuziilor masive și prelungite etc.

TRATAMENTUL HIPOPOTASEMIEI

Regimul igieno-dietetic

Repausul la pat. Este obligatoriu în formele acute și severe ale hipopotasemiei. Durata sa este variabilă, fiind cuprinsă între 48—72 de ore. Normalizarea kaliemiei nu echivalează întotdeauna cu refacerea rezervelor de K^+ ale organismului, capacitatea de efort fizic poate fi limitată, iar cordul rămâne încă sensibil la stimulii aritmogeni. Din acest motiv, în convalescență se interzice mișcarea fizică intensă.

Regimul alimentar. Dieta trebuie să fie bogată în potasiu. În general se recomandă acele alimente contraindicate în hiperpotasemii. Sunt pre-

Scanned with OKEN Scanner

ferate fructele crude sau sub formă de sucuri, legumele crude — sub formă de pireuri sau supe — laptele și carnea. Se recomandă reducerea aportului hidraților de carbon întrucât aceștia crescând secreția de insulină endogenă antrenează trecerea K^+ în celule.

TRATAMENTUL PATOGENIC

Orice act terapeutic trebuie să fie precedat de aprecierea cât mai corectă a stării clinice a bolnavului. Supravegherea electrocardiografică și a forței musculare indică evoluția deficitului de K^+ din organism. Scopul inițial al tratamentului este de a scoate bolnavul din pericol și nu de a corecta întregul deficit de K^+.

Deficitul de potasiu este greu de apreciat cu exactitate, întrucât nu există o corelație bine stabilită între kaliemie și rezervele de K^+ ale organismului. Se consideră că pierderea a 100—200 mEq de K^+ scade kaliemia cu 1 mEq/l. Un deficit suplimentar de alți 100—200 mEq aduce concentrația K plasmatic la 2 mEq/l. Pierderea în continuare de K^+ produce, în schimb, o scădere relativ mică a kaliemiei, întrucât celulele sunt capabile de a elibera K^+ intracelular și de a menține concentrația plasmatică a acestuia la valori apropiate de 2 mEq/l. În cazul bolnavilor cu paralizie periodică familiară hipokaliemică, deficitul potasic este nesemnificativ, deoarece se produce pătrunderea K^+ în sectorul celular. La acești pacienți, administrarea de K^+ se face doar în scopul de a normaliza kaliemia și nu a completa rezervele organismului, care sunt practic neafectate.

Aprecierea corectă a deficitului de potasiu trebuie făcută numai după normalizarea *p*H-ului sangvin, întrucât atât acidoza cât și alcaloza produc mari variații ale kaliemiei.

Conduita practică ține seama de deficitul de K^+ existent. Se poate folosi o gamă largă de săruri de K, dintre care cele mai întrebuințate sunt KCl și $KHCO_3$. Utilizarea KCl prezintă două avantaje esențiale. În primul rând alcaloza metabolică care se asociază frecvent cu hipopotasemia este hipocloremică (se pierde Cl^- prin vărsături etc.). Din aceste considerente, administrarea KCl este esențială pentru corectarea atât a alcalozei, cât și a deficitului de K^+. Întrebuințarea altor săruri de K^+ este mai puțin eficientă în pozitivarea balanței K^+ și poate chiar accentua severitatea alcalozei. În al doilea rând, KCl realizează o creștere mai pronunțată a kaliemiei comparativ cu alte săruri de potasiu. Acest lucru este deosebit de important întrucât, în cazul hipopotasemiei severe se urmărește obținerea unei kaliemii eficiente care să amelioreze într-o perioadă relativ scurtă, modificările electrocardiografice și forța musculară. Administrarea de $KHCO_3$ nu îndeplinește aceste condiții deoarece o mare parte din aportul de K^+ pătrunde în celule o dată cu radicalul carbonic. În schimb, ionul de clor persistând în mediul extracelular, antrenează menținerea de K^+ (din KCl) o perioadă mai înde-

lungată în lichidul plasmatic și interstițial. Deși, $KHCO_3$ nu este atât de eficient ca KCl în alcaloza metabolică asociată hipopotasemiei, el este preferat în terapia acidozelor care se însoțesc de scăderi moderate ale kaliemiei (ca în acidozele tubulare renale proximale și distale). Tratamentul oral cu KCl nu se poate face la comatoși și la cei care prezintă vărsături. De asemenea, ținând seama de caracterul iritant pentru mucoasa tubului digestiv, KCl se administrează cu prudență la pacienții care prezintă compresiuni esofagiene (stenoză mitrală strânsă) sau încetinirea tranzitului intestinal. În caz contrar, KCl poate provoca ulcerații care merg până la perforarea peretelui tubului digestiv. Pentru a evita aceste accidente, KCl administrat sub formă de tablete (1 g KCl pe tabletă) se dizolvă în puțină apă și se ia după mese, sau se pisează și se presară peste alimentele ingerate. Atunci când hipopotasemiile sunt extrem de severe sau când calea orală nu poate fi folosită, K se administrează i.v. Se folosește de obicei soluția de KCl 200 g/l ce conține 1 g KCl (13,5 mEq/l) în 5 ml. Ea se adaugă serului fiziologic sau glucozei 5%, și se administrează parenteral numai diluată în serul de perfuzat, pentru că, în caz contrar, produce stop cardiac. Cantitatea de KCl adăugată nu poate depăși, în mod obișnuit, mai mult de 1,5—2,0 g la 250 ml ser fiziologic, întrucât, în caz contrar, produce o iritație intensă a peretelui venos greu suportată de bolnav și chiar tromboza venei interesate. Uneori pot fi tolerate chiar 3 g KCl la 250 ml soluție perfuzabilă. În general se preferă utilizarea serului fiziologic în locul glucozei 5% deoarece o dată cu pătrunderea intracelulară a glucozei se favorizează și influxul de K^+. Acest lucru apare evident atunci când se folosesc cantități relativ mici de KCl (2 g/KCl la 1 litru ser glucozat), kaliemia putând fi redusă cu 0,2—0,8 mEq/l. Dacă bolnavul este digitalizat sau are o kaliemie relativ scăzută, micșorarea suplimentară a K^+ plasmatic poate antrena grave aritmii cardiace. Din aceste considerente se preferă utilizarea a cel puțin 3—4 g KCl la 1 litru de soluție perfuzabilă, de preferință ser fiziologic. Hipopotasemiile moderate (2,5—3,5 mEq/l), deși în condiții obișnuite nu au un caracter de urgență necesită corectarea energică a kaliemiei la digitalizații cronici (hipopotasemia produce tulburări de ritm severe ale inimii) și la cei cu insuficiență hepatică severă (poate fi precipitată coma hepatică). Doza orală obișnuită în asemenea situații este de 40—80 mEq K^+/zi. Pentru hipopotasemiile mai severe ritmul de perfuzie este de 10—20 mEq/oră, putând ajunge în situațiile extreme la 100—120 mEq/oră. În ultimul caz, dacă este nevoie, abordul venos se face prin denudarea bolnavului. Ritmul de administrare nu trebuie să depășească 120 mEq/oră chiar în hipopotasemiile mari, întrucât se poate crește brusc kaliemia într-un interval scurt, insuficient pătrunderii intracelulare a potasiului, ceea ce poate provoca oprirea cordului. Utilizarea căii parenterale trebuie evitată la bolnavii anurici. Necesitatea unei terapii energice pentru acoperirea deficitului de K^+ apare la diabeticii cu cetoacidoză severă. Întrebuințarea insulinei și corectarea acidozei facilitează influxul de K^+ în celule și declanșează hipopotasemia. Apariția hipopotasemiei poate fi prevenită prin adăugarea la fiecare litru de ser perfuzabil a câte 4 g de KCl. În condițiile în care kaliemia se reduce drastic, se suplimentează cu încă 2—4 g KCl fiecare litru de ser fiziologic. Un aport suplimentar de potasiu poate fi furnizat și prin administrarea de K^+ sub formă de penicilină G potasică (1,7 mEq K^+ la 1 milion unități) i.m. O dată cu reluarea diurezei, volumul de lichid

perfuzabil trebuie redus, întrucât prin urină pot fi antrenate cantități mari de K^+. La bolnavii cu hipopotasemie în afara administrării de KCl se pot folosi ca medicamente adjuvante pentru ridicarea K^+ plasmatic : Spironolactona sau Triamterenul. Spironolactona se dă în astfel de situații în doze de 150 mg/zi. Ea este eficientă, doar în cazurile în care există hiperaldosteronism. Prin contrast, Triamterenul inhibă secreția distală de K^+, independent de Aldosteron și de aceea poate fi eficient în situațiile în care Spironolactona nu se dovedește a fi utilă. În paralizia periodică familiară hipokalemică, folosirea a 10 g KCl administrate pe cale orală, duce de obicei la creșterea forței musculare în 15—120 de minute. Dacă nu se obține nici o ameliorare, după 1—2 ore se mai pot adăuga încă 5 g de KCl. O dată recăpătată forța musculară, terapia trebuie condusă spre prevenirea recidivelor. Acest lucru se obține prin dietă hiposodată și săracă în hidrați de carbon, suplimentare cu KCl sau administrare de 100 mg/zi Spironolactonă. Tratamentul trebuie condus până când K^+ seric revine la normal și se menține la acest nivel 1—2 zile. Terapia de restabilire a capitalului potasic durează de regulă între 4—7 zile. În tot timpul echilibrării electrolitice este necesară supravegherea electrocardiografică atentă a bolnavului.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Înlăturarea cauzei declanșate și tratarea bolii de bază reprezintă garanția restabilirii constante a kaliemiei. Măsurile terapeutice se adresează afecțiunilor prezentate în tabelul 1.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERNATREMIILE

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Hipernatremia reprezintă o creștere a sodiului plasmatic peste 147 mEq/l. În practica medicală, chiar fără a se depăși valoarea de 147 mEq/l, se poate întâlni o mărire reală a natremiei, a cărei concentrație ridicată este mascată de ridicarea lipemiei, proteinemiei sau glicemiei. Corecția sodiului plasmatic se face ținând seama că fiecare creștere a trigliceridelor cu 450 mg% sau a glucozei cu 100 mg% peste normal scade natremia cu 1 mEq/l, respectiv, 1,6 mEq/l. Este important de știut acest lucru, întrucât există anumite situații clinice (ex. reechilibrarea hidroelectrolitică a diabetului zaharat decompensat), în care folosirea soluțiilor hipertone poate accentua osmolaritatea plasmatică până la niveluri incompatibile cu viața.

Hipernatremiile pot fi produse prin creșterea cantității totale a sodiului din organism fără o retenție proporțională de apă (hipernatremii absolute) sau prin scăderea marcată a cantității de apă, fără modificarea concomitentă a sodiului (hipernatremii relative).

Hipernatremiile relative

Sunt cel mai frecvent întâlnite. Acest lucru se datorează multiplelor modalități prin care se poate pierde apa din organism. Cauzele producerii hipernatremiilor relative sunt prezentate în tabelul 1.

Scăderea aportului hidric. Se produce prin alterarea mecanismului setei și deprivarea de apă. Alterarea mecanismului setei se întâlnește, de regulă, la persoanele în vârstă, datorită tulburării funcționalității centrului nervos al setei, prin fenomene de ateroscleroză, compresiuni tumorale, traumatisme craniene etc. Consecința acestor modificări se reflectă în scăderea aportului la lichide. Deprivarea de apă apare în condițiile în care pacientul nu poate solicita aportul de apă (stări comatoase etc.) sau când necesarul cerut nu poate fi satisfăcut (persoane imobilizate la pat sau izolate, naufragiați, persoane pierdute în deșert). Hipernatremiile apar în aceste cazuri datorită persistenței pierderilor obligatorii de apă pe cale cutanată, digestivă, pulmonară și renală, în condițiile în care aportul este întrerupt.

TABELUL 1

Etiologia hipernatremiilor relative

A. Scăderea aportului de apă 1. Alterarea mecanismului setei 2. Deprivare de apă
B. Creşterea eliminărilor de apă 1. Pierderi cutanate şi pulmonare : a) şoc caloric b) transpiraţii excesive c) arsuri d) polipnee 2. Pierderi digestive : a) diaree b) vărsături c) aspiraţie gastrică sau intestinală, fistule digestive 3. Pierderi renale : a) diabet insipid b) diabet insipid nefrogenic c) insuficienţă renală d) hipopotasemie, hipercalcemie e) diureză osmotică indusă de manitol, glucoză, uree f) diureza osmotică din diabetul zaharat dezechilibrat g) siclemie

Creşterea eliminărilor hidrice. Sunt cele mai importante cauze ale producerii hiponatremiei relative. Ea este cu atât mai pronunţată cu cât lichidul pierdut este mai hipoton.

Pierderea de apă pură are loc pe cale cutanată şi/sau pulmonară, prin procesul de perspiraţie (evaporarea apei din organism la suprafaţa de contact cu aerul). Cantităţile eliminate sunt mari în anumite condiţii patologice. Faţă de 300—600 ml apă — cât se pierd în mod normal pe zi la suprafaţa pielii — în stările febrile se ajunge ca volumul de apă eliminat să crească cu 300 ml pentru fiecare grad Celsius peste 37°C. Pe cale pulmonară se pierd, în mod obişnuit, 200—400 ml/zi, la care se adaugă — în caz de hiperventilaţie — 150 ml/oră. Pierderea marcată a apei prin perspiraţie are importanţă deosebită întrucât nu se însoţeşte de o eliminare concomitentă de sare, ceea ce explică rolul acestei căi în constituirea hipernatremiilor. Acelaşi lucru se poate realiza prin eliminarea unor cantităţi crescute de urină extrem de diluată, aşa după cum se întâmplă în diabetul insipid. Fără a reprezenta o pierdere de apă pură, urina bolnavilor cu diabet insipid, eliminată în cantităţi mari, realizează, datorită osmolarităţii ei foarte reduse, modificări asemănătoare celor produse de pierderea lichidiană prin perspiraţie, în condiţii patologice. Dacă aportul hidric nu poate fi satisfăcut, prin eliminarea unui volum urinar crescut în 24 de ore (5—20 l/zi), se ajunge la constituirea hipernatremiilor. În schimb, dacă pacientul îşi creşte aportul de apă proporţional cu eliminările, balanţa hidrică se păstrează — în majoritatea cazurilor — la valori normale. De asemenea, natremia se păstrează

la valori apropiate de normal. Pierderea de apă pură sau aproape pură se însoțește de restrângerea sectorului celular în mod proporțional. Aproape 2/3 din apa eliminată provine din spațiul celular și 1/3 din cel extracelular. Reducerea volumului plasmatic se face paralel cu restrângerea sectorului interstițial. Cantitatea de apă plasmatică pierdută reprezintă 1/12 din totalul pierderilor hidrice. Deshidratarea apărută produce mărirea osmolarității extracelulare, ceea ce permite menținerea volumului lichidian în acest spațiu multă vreme. Astfel se explică păstrarea la valori apropiate de normal a tensiunii arteriale și raritatea instalării colapsului sau a șocului vascular. Pentru acest motiv deshidratarea prin pierdere de apă pură trebuie avută în vedere la bolnavii hipernatremici cu presiune arterială normală, osmolaritate urinară mai mare de 600 mOsm/l (exceptând diabetul insipid) și care prezintă una din modalitățile de pierdere a apei descrise mai sus.

Hipernatremiile se pot realiza și prin *pierderea de lichide hipotone* (sub 300 mOsm/l). În condiții de efort fizic intens și temperatură a mediului ambiant ridicată, prin transpirație se pierde un volum de lichide de 10—15 l/zi. Osmolaritatea acestora este în jur de 130 mOsm/l.

Prin arsuri, la nivelul suprafeței cutanate afectate se elimină lichide hipotone. Acestea produc apariția hipernatremiei într-un ritm mai lent.

Pierderile hidrice pe cale digestivă, prin vărsături, antrenează eliminări de lichide cu osmolaritatea în jur de 180 mOsm/l iar prin diaree — lichide cu osmolaritatea în jur de 200 mOsm/l. Când pierderile sunt abundente pe aceste căi, osmolaritatea lichidului eliminat scade. Pentru a produce o hipernatremie este necesar ca diareea să fie suficient de intensă și să dureze 48 de ore, fără o compensație hidro-electrolitică corespunzătoare, situație întâlnită în cazul enterocolitei acute, dizenteriei bacilare, holerei etc. Vărsăturile pot produce rareori o hipernatremie acută. Pierderile saline prin vărsături sunt din ce în ce mai mari, pe măsură ce sunt antrenate etaje inferioare ale tractului digestiv.

Aspirația gastrică continuă permite, în condiții fiziologice, eliminarea a 2,5 l de secreție pe zi. În cazul dilatației acute a stomacului, prin aspirație se pot pierde până la 8 l/zi. Cantitatea de lichid eliminată pe zi printr-o fistulă pancreatică se ridică la peste 2 l, motiv pentru care, în lipsa unei înlocuiri corespunzătoare, se poate instala o hipernatremie.

Diureza osmotică reprezintă o altă modalitate de eliminare în exces a apei, în raport cu sărurile minerale. Acest aspect se observă în diabetul zaharat dezechilibrat metabolic, unde glucoza din urină reacționează ca un diuretic osmotic. Pentru fiecare 85 mg de glucoză pierdută prin urină se elimină cel puțin 1 ml de apă. Întrucât, în diabetul zaharat decompensat și, mai ales, în coma diabetică, glicozuria poate atinge 100—200 g/24 ore și chiar mai mult, se produce o eliminare importantă de apă.

Același efect se obține prin creșterea eliminărilor renale de uree, secundară aportului proteic exagerat sau perfuziei cu uree. În insuficiența renală se mărește disponibilitatea de uree pe unitate de nefron, care duce la realizarea unei diureze osmotice.

Utilizarea unor substanțe medicamentoase, ca glicerolul sau manitolul, favorizează apariția hipernatremiei prin antrenarea unei mari cantități de apă pe cale urinară.

Scanned with OKEN Scanner

Hipercalcemia și hipopotasemia pot produce o alterare a procesului de concentrare a urinei. Acest fenomen este reversibil și dispare după 1—12 săptămâni de la corecția hidroelectrolitică. În hipercalcemie, scăderea concentrației urinare apare, clinic, la valori ale calcemiei care depășesc cu puțin 11 mg%. În hipopotasemie se întâmplă același lucru când deficitul total al organismului se ridică la 200—300 mEq. Mecanismul prin care se produce alterarea capacității de concentrare a urinii are la bază scăderea posibilității hormonului antidiuretic de a mări resorbția de apă la nivelul tubilor colectori. În plus, osmolaritatea medulară este diminuată, ceea ce sugerează un defect în funcționarea contracurentului.

Poliuria din insuficiența renală cronică este consecința eliminării unei anumite sarcini osmolare de către un rinichi cu o capacitate de concentrare mult diminuată. Pentru eliminarea substanțelor metabolice de deșeu, rinichiul insuficient trebuie să folosească un volum de lichid mai mare, ceea ce favorizează pierderile de apă din organism și instalarea hipernatremiei.

În siclemie scăderea presiunii parțiale a oxigenului și mărirea osmolarității medulare renale favorizează tromboza în vasele medulare, ceea ce alterează mecanismul de contracurent. În stadiile timpurii, capacitatea de concentrare a urinei poate fi restabilită prin instituirea transfuziilor de sânge. Cu timpul, modificările lezionale devin permanente, probabil datorită infarctelor medulare.

Pierderea de lichide hipotone se însoțește de apariția hipernatremiei și de schimbarea raportului hidric între diverse sectoare ale organismului. Deși presiunea osmotică este mai mică decât cea realizată prin pierderile de apă pură, se observă o mai accentuată reducere a sectorului extracelular în cazul pierderii de lichide hipotone. Deoarece prin eliminarea de lichide hipotone se produce și antrenarea de săruri minerale, creșterea tonicității plasmatice nu este proporțională cu pierderea hidrică.

Hipernatremiile absolute

Sunt mai rar întâlnite. Cele mai frecvente cauze ce intervin în producerea lor sunt prezentate în tabelul 2.

Intoxicația cu sare este, în mod obișnuit, accidentală. Ea se produce fie după ingestia acută de sare, fie după perfuzarea unor soluții hipertone de NaCl. Administrarea unei singure linguriță de sare de bucătărie la un copil mic duce la creșterea natremiei cu 70 mEq/l. Din această cauză este ușor de înțeles cât de periculos este atunci când, în mod accidental, se utilizează sare în loc de zahăr la prepararea unor produse culinare. Tulburarea sensibilității gustative la unele persoane vârstnice sau incapacitatea de a reacționa a copiilor mici explică posibila ingestie de NaCl. Același lucru se poate întâmpla dacă unii naufragiați beau, din necesitate, apă de mare, în loc de apă potabilă. Ingestia unui litru de apă oceanică aduce un aport de 1 000 mOsm, ceea ce echivalează cu consumul unui litru de soluție hipertonă de NaCl de 30 g/l. Administrarea unor cantități prea mari de dicarbonat de sodiu (pentru corecția acidozelor) sau a unor soluții saline hipertone (în scopul corecției unei pseudohiponatremii), fără a se urmări natremia, poate produce hiperna-

TABELUL 2

Etiologia hipernatremiilor absolute

A. Aport de NaCl crescut față de eliminări 1. Intoxicație cu sare 2. Alimentație pe sondă nazogastrică 3. Alimentație parenterală îndelungată 4. Perfuzii cu soluții saline hipertone 5. Transfuzii de sânge (cantități mari) 6. Dializă extrarenală
B. Eliminare de NaCl scăzută față de aport 1. Glomerulonefrită acută și cronică 2. Anurii de origine tubulară 3. Insuficiență renală cronică 4. Hiperfuncție corticosuprarenală 5. Tratament cu corticosteroizi 6. Hipertensiune arterială malignă
C. Modificarea „homeostatului" hipotalamic

tremie. Un efect similar îl are folosirea accidentală a soluțiilor saline hipertone sau administrarea acestora intraamniotic (în scop abortiv).

Utilizarea sulfatului de sodiu ca tratament de urgență în crizele hipercalcemice acute din hipertiroidismul primar poate fi însoțită de hipernatremie, uneori accentuată.

Dializa extrarenală dacă este întrebuințată prin folosirea unui lichid dializant cu o compoziție incorect calculată poate produce hipernatremie. Un lichid prea bogat în sodiu poate duce la apariția hipernatremiei absolute. Pentru a preveni retenția de sodiu în dializa peritoneală, concentrația sodiului din soluția dializantă nu trebuie să depășească 115—120 mEq/l. Sustragerile importante de apă trebuie realizate progresiv, pe perioade lungi de timp, întrucât acestea pot duce la apariția hipernatremiei relative.

Creșterea sodiului din organism mai poate să apară prin scăderea eliminării sale renale (glomerulonefrite, nefropatii obstructive) sau prin retenția crescută sub influența hipersecreției corticosuprarenale sau a medicației corticosteroide. Hipernatremia nu depășește în aceste situații 155 mEq/l.

Hipertensiunea arterială malignă poate produce creșterea natremiei datorită leziunilor vasculare intrarenale care, stimulând hipersecreția de renină-angiotensină facilitează retenția de sodiu.

Modificarea „homeostatului" hipotalamic, în sensul reacordării sale la valori mai mari ale natremiei, reprezintă una dintre cauzele hipernatremiei. Deși concentrația sodiului plasmatic depășește limitele normale, totuși, pacientul nu prezintă senzația de sete. Semnele de deshidratare lipsesc. Secreția de ADH este normală, ca și răspunsul tubului renal la ADH. Substratul acestei rearanjări a „homeostatului" este reprezentat de leziuni variabile ale centrilor hipotalamohipofizari, responsabili de reglarea osmolarității plasmatice.

Scanned with OKEN Scanner

Consecințele acumulării rapide de sare în organism se reflectă într-o expansiune a lichidului din spațiul extracelular și într-o reducere a celui din sectorul intracelular. Acumularea acută de NaCl se face în spațiul extracelular care, prin atragerea apei din celule, crește mult volemia și tensiunea arterială. În aceste condiții există riscul constituirii edemului pulmonar acut. Dacă funcția renală este bună și se asigură o diureză eficientă, expansiunea de volum este parțial împiedicată să atingă valorile care pun viața în pericol. Concentrația urinară a sodiului este în aceste cazuri foarte mare, depășind 300 mEq/l. În fața hipertonicității extracelulare celulele reacționează prin pierderea unei părți din apa citoplasmatică, care este atrasă în spațiul interstițial. În felul acesta ele își micșorează dimensiunile. Cel mai vulnerabil organ la reducerea de volum este creierul, al cărui sistem vascular este strâns atașat de calota craniană. Prin restrângerea sa, substanța nervoasă exercită o tracțiune asupra vaselor sangvine, care, dacă depășește un anumit nivel, poate declanșa ruptura acestora. Astfel se explică prezența hemoragiilor intracraniene ce apar după creșterea rapidă a osmolarității plasmatice. Dacă nu s-au produs rupturi vasculare în decurs de câteva ore sau zile, creierul revine la dimensiunile inițiale. Acest fenomen are loc în condițiile în care în sectorul extracelular se mențin hipernatremia și hiperosmolaritatea. Procesul reversibil, de revenire la dimensiunile inițiale, în condițiile păstrării hipernatremiei nu se produce și în alte organe. În fața stării de deshidratare, celulele nervoase, după o perioadă variabilă de timp, își recapătă osmolaritatea prin absorbția de NaCl din interstițiu și prin elaborarea unor substanțe osmotic active la nivel citoplasmatic (osmoli idiogenici). Deși unele dintre acestea încă nu au fost identificate, cea mai mare parte a lor este reprezentată de aminoacizi. Normalizarea volumului cranian a fost considerată ca un mecanism de protecție. Cu toate acestea, creșterea osmolarității intracitoplasmatice poate fi consecința alterării celulare, a perturbării funcțiilor membranei, a degradării macromoleculelor intracelulare în componente mai mici sau a acumulării unor produși intermediari ai metabolismului. Indiferent de explicație, creierul se poate apăra de pericolul hemoragiilor cerebrale în fața creșterii gradate a hipernatremiei prin mărirea treptată a dimensiunilor sale. Dacă hipernatremia se instalează în mod rapid, posibilitățile de adaptare ale creierului sunt depășite și se poate produce ruptura vaselor cerebrale. Normalizarea rapidă a hipernatremiei sub tratament specific este responsabilă de apariția edemului cerebral. Constituirea acestuia are loc în urma scăderii osmolarității plasmatice, a cărei reducere este cu mult mai accelerată decât cea realizată la nivelul celulelor cerebrale. Acestea își mențin o osmolaritate intracitoplasmatică relativ ridicată, datorită scăderii mai lente a osmolilor idiogeni. În felul acesta, apa din spațiul interstițial este atrasă în celulele nervoase care se hiperhidratează. Din această cauză, normalizarea terapeutică a hipernatremiei trebuie făcută progresiv, pentru a putea permite creierului să-și reducă în mod gradat osmolaritatea intracelulară.

Indiferent de tipul etiopatogenic, hipernatremia prezintă, ca manifestare comună, semnele și simptomele deshidratării hipertonice. Cel mai important simptom al bolnavilor cu hipernatremie este reprezentat de sete. Aceasta este intensă și apare timpuriu, la o pierdere de 2% din apa organismului. Pielea este uscată, cu elasticitate scăzută și prezintă cute în regiunea articulațiilor. Turgorul său obișnuit dispare, mai ales la nivelul abdomenului (cuta pielei persistă un timp mai îndelungat decât normal). Într-o fază mai înaintată, tegumentele devin palide, uneori cenușii și chiar cianotice. Buzele, mucoasa bucală și limba sunt uscate, roșii, fisurate, iar deglutiția devine imposibilă. Secrețiile salivare, lacrimale și sudoripare scad. Ritmul respirator devine neregulat, îmbrăcând uneori un aspect acidotic. Semnele nervoase sunt multiple, mai ales în hipernatremiile mari. Ele se manifestă prin neliniște, somnolență, apatie, privire fixă, tragică, cu trăsăturile feței crispate. Apare hipertonia musculaturii, exprimată prin redoare, rigiditate și spasme. Reflexele osteotendinoase sunt exacerbate. Perioadele de iritabilitate alternează cu stările letargice, care pot ajunge până în stadiul de comă profundă. Febra este o manifestare frecventă a deshidratării hipertone hipernatremice. Manifestările clinice apar rapid, când osmolaritatea plasmatică crește evident în interval de câteva ore. În formele în care hipernatremia atinge valori mari, instalate într-un timp scurt, există riscul apariției leziunilor hemoragice cerebrale. Acestea se localizează atât în spațiile durale sau subarahnoidiene, cât și în interiorul masei cerebrale sau al ventriculilor.

Manifestările clinice depind de zona afectată. Ca simptome generale se remarcă starea de neliniște, creșterea tonusului muscular, hiperreflectivitatea osteotendinoasă, miocloniile, convulsiile și coma. Incidența convulsiilor în hipernatremiile acute este direct proporțională cu concentrația plasmatică a sodiului. Când valoarea acestuia este sub 158 mEq/l, frecvența convulsiilor este doar de 10%, pentru a se ridica la 70% în cazurile în care creșterea este peste 158 mEq/l. În formele de hipernatremii relative se constată, în afara semnelor de deshidratare celulară, manifestări care țin de reducerea volemiei : hipotensiune ortostatică, colaps, stări de șoc, oligurie. Prezența hipotensiunii ortostatice și a natremiei moderat crescute sugerează faptul că hipernatremia s-a constituit în urma pierderii de lichide hipotone, cu care a fost eliminată și o parte din capitalul sodic al organismului. În cazul pierderii de apă pură, hipotensiunea, colapsul și șocul apar foarte rar și numai în cazurile extreme, întrucât natremia mult mai ridicată decât în hipernatremiile prin pierdere de lichide hipotone menține volemia în limite relative.

Oliguria se întâlnește în toate situațiile hipernatremice avansate, exceptând cazurile de diabet insipid sau de diureză osmotică. În situațiile din urmă, pacientul prezintă polidipsie, poliurie și nicturie. În diabetul insipid nefrogen se observă predilecția bolnavului spre a bea apă foarte rece, ceea ce nu se întâlnește în celelalte tulburări poliurice. Stările de colaps sau de șoc apar doar în cazurile când cantitatea pierdută este foarte mare. Menținerea timp îndelungat a valorilor tensionale în limite compatibile cu viața se datorește presiunii osmotice exer-

citate de concentrația crescută a natremiei. Semnele depleției de volum (hipotensiunea arterială, colabarea venelor de la baza gâtului etc.) sunt mai evidente în cazul pierderii lichidelor hipotone decât în cazul pierderii de apă pură. Acest lucru se datorește faptului că, în situația pierderii de apă pură, deficitul lichidian se realizează în proporție de 2/3 din apa intracelulară, pe când în cazul pierderii de lichide hipotone, deficitul hidric provine îndeosebi din apa extracelulară, ceea ce afectează volemia. Hipernatremia care evoluează cu creșterea lichidului extracelular se manifestă prin semnele și simptomele supraîncărcării de volum : edeme, hipertensiune arterială, dispnee, turgescența jugularelor, hepatomegalie, astenie, cefalee etc. Când aceste hipernatremii afectează persoanele în vârstă sau cu cardiopatii cronice, se poate declanșa edemul pulmonar acut. De asemenea, la valori mari tensionale se instalează encefalopatia hipertensivă ce se manifestă atât prin semne de suferință difuză a encefalului — cefalee, vărsături, tulburări ale acuității vizuale, mioclonii, convulsii, alterarea mai mult sau mai puțin marcată a conștienței, cât și prin semne de localizare a suferinței cerebrale ca hemiplegia, afazia, amauroza.

PROFILAXIE

Prevenirea instalării hipernatremiilor se poate realiza prin evitarea situațiilor ce duc la scăderea aportului de apă, a eliminării de lichide hipotone, la creșterea aportului sodic sau a eliminării saline insuficiente (vezi tabelul 1 și 2). Fără a intra în detalii, profilaxia hipernatremiilor cuprinde o gamă largă de măsuri terapeutice adaptate situațiilor clinice cunoscute a fi corelate cu acest tip de diselectrolitemie. Dintre acestea amintim : asigurarea unui aport adecvat de lichide mai ales la persoanele în vârstă cu deficiențe aterosclerotice ale centrului nervos al setei, evitarea stărilor febrile prelungite și a neadecvatei compensări a pierderilor hidrice consecutive, echilibrarea diabetului zaharat, evitarea dializei extrarenale cu lichide dializante având o compoziție electrolitică incorect calculată, evitarea stărilor accidentale ale intoxicației cu sare, a hipopotasemiilor etc.

TRATAMENTUL HIPERNATREMIILOR

TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Repausul la pat

Este indicat în toate hipernatremiile care prezintă o evoluție severă. În formele medii el este relativ, pacientul trebuind însă să evite efectuarea de eforturi fizice. Durata repausului la pat este în funcție de tim-

pul necesar reechilibrării hidroelectrolitice, în mod eficient. De regulă, acest lucru se realizează în 48—72 de ore. În convalescență sunt interzise eforturile fizice intense.

Regimul alimentar și aportul hidric

Dieta pacienților cu hipernatremii implică o restricție sodică importantă. Se folosesc laptele și brânza desodată, orice carne proaspătă (150 g/zi) preparată fără sare, sau pește alb de apă dulce, pâinea, orezul, macaroanele fără sare, untul nesărat, uleiul, smântâna, dulciurile și unele legume. Sunt interzise alimentele sărate : cărnurile sărate și afumate, peștele oceanic, ouăle, pâinea, laptele, brânza, pastele făinoase sărate, sfecla, țelina, varza creață, conopida, castraveții, ceapa, usturoiul, fasolea uscată, mazărea uscată, ciupercile, ridichiile, varza acră cu sare. După normalizarea concentrației sodiului plasmatic, dacă factorii favorizanți ai hipernatremiei persistă, regimul hiposodat se păstrează până la înlăturarea cauzelor hipernatremiante. Pentru a se evita pierderea suplimentară de apă pe cale renală, o dată cu eliminarea substanțelor toxice rezultate din metabolismul proteic, este necesar a se evita hipercatabolismul compușilor azotați. Aceasta se poate realiza numai prin asigurarea a cel puțin 200 g de glucide în 24 de ore, care pot evita o catabolizare proteică mai mare de 40 g proteine (minimul de consum ce nu poate fi evitat). Ulterior, dieta se stabilește în funcție de starea clinică individuală. Aportul de lichide este reglat de senzația de sete. Prin asigurarea unei hidratări eficiente se împiedică sau se limitează apariția manifestărilor clinice ale hipernatremiei. Dacă starea generală a bolnavului este alterată, se preferă utilizarea căii parenterale pentru administrarea de lichide. Cantitatea întrebuințată depinde de deficitul hidric existent, care poate fi cuprins între 3—10 l. Se utilizează drept soluții hidratante, serul fiziologic îndoit cu apă distilată și glucoză 5%. Aceasta din urmă are avantajul că aduce apă fără electroliți într-un lichid ușor hipoton. Apa distilată nu poate fi folosită singură în administrarea intravenoasă întrucât produce hemoliză.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Îndepărtarea stărilor patologice responsabile de instalarea hipernatremiilor reprezintă garanția restabilirii constante a natremiei în limite fiziologice. Aspectele terapeuticii cauzale sunt multiple și sunt adresate factorilor prezentați în tabelele 1 și 2. Întrucât tratamentul multora dintre aceste afecțiuni depășește cadrul expunerii de față, menționăm doar terapia câtorva situații clinice particulare implicate în apariția hipernatremiilor.

Hipodipsia primară poate fi parțial îndepărtată prin folosirea unor medicamente care să stimuleze setea. Dintre acestea menționăm Clorpropamidul (adițional crește secreția de ADH și implicit retenția hidrică la nivelul tubilor renali), Tioridazina (după unele studii este insuficient testată clinic), litium, benzodiazepine etc. În lipsa eficienței substanțelor farmacologice, hipodipsia primară se tratează prin administrarea regulată și în cantități corespunzătoare a apei, considerată ca și un medicament.

Diabetul insipid beneficiază atât de tratament hormonal și analogi hormonali cât și de o varietate mare de substanțe adjuvante. Dintre medicamentele de primă întrebuințare menționăm : vasopresina hidrosolubilă

(Piressin), tanat de vasopresină (Piressin-uleioasă), 8-lizin-vasopresina sintetică (are 2/3 din potențialul hormonilor nativi) și Desmopressin (analog sintetic recent cu acțiune antidiuretică mai puternică ca a celorlalte medicamente). La acestea se adaugă terapia adjuvantă compusă din hidroclorotiazide, Clorpropamid, Clofibrat, Carbamazepin. Dozele prescrise, calea de administrare, durata de acțiune sunt prezentate în tabelul 3.

TABELUL 3

Medicamente folosite în diabetul insipid

	Doze	Calea de administrare	Durata acțiunii (ore)	Observații
Terapia hormonală				
Vasopresină hidrosolubilă (Piressin)	5—10 u (0,25—0,5 ml)	SC, IM, IV	4—6	Calea i.v. se folosește ocazional în formele acute ale diabetului insipid (posttraumatice etc.)
Tanat de vasopresină (Piressin — uleioasă)	2—5 u (0,4—1 ml)	SC, IM	24—72	Emulsia trebuie agitată înginte de întrebuințare. Ca reacții adverse se constată vasoconstricția și contracția musculaturii netede
8-Lizin — vasopresina sintetică (Lapressin, Diapid)	5—10 u (1—2 spray-uri în fiecare nară)	spray nazal	4—6	Relativ nealergică și neiritantă
Desmopressin	5—20 µg (1—2 spray-uri în fiecare nară)	spray nazal	12—24	Medicament de elecție în diabetul insipid se folosește de 2 ori pe zi
Terapia adjuvantă				
Hidrocloratizide	50—100 mg/zi	oral	12—24	Pot fi folosite și în diabetul insipid nefrogenic
Clorpropamidul	250—750 mg/zi	oral	24—36	Se începe cu 250 mg/zi și se crește cu 250 mg la 3—4 zile. La peste 500 mg poate apare hipoglicemia. Se utilizează doar în diabetul insipid parțial constituit
Clofibratul	250—500 mg (la fiecare 6—8 ore)	oral	6—8	Disconfort gastrointestinal, miozite
Carbamazepin (Tegretol 200 mg/tb)	400—1 000 mg/zi	oral	12—24	Se poate administra în doză unică. Ca reacții secundare : disconfort gastrointestinal, ataxie

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul zaharat poate fi echilibrat metabolic prin prescripția corectă de medicamente hipoglicemiante (insulină, sulfamide hipoglicemiante sau biguanide), respectarea dietei și practicarea efortului fizic (vezi capitolul diabetul zaharat).

Corticoterapia atunci când este implicată în instalarea hipernatremiei trebuie întreruptă imediat. Dacă afecțiunea pentru care este prescrisă este impedios dependentă de această medicație, ea se administrează discontinuu.

Perfuziile saline hipertone trebuie folosite numai sub controlul ionogramei sanguine și numai la cazurile bine selecționate.

TRATAMENTUL PATOGENIC

Hipertonicitatea plasmatică spre care se îndreaptă corecția terapeutică nu reprezintă decât una dintre numeroasele aspecte ale tratamentului hipernatremiei. Anumite afecțiuni concomitente și unele tulburări electrolitice și acidobazice impun o atentă ierarhizare a etapelor tratamentului și o apreciere exactă asupra priorității terapeutice a deshidratării hipertonice.

Deficitul hidric. Este dat de volumul lichidian pierdut de organism sub acțiunea factorilor spolianți. Aprecierea sa se face după criterii clinice (au o valoare mai largă) și după anumite formule de calcul. Interpretarea rezultatelor are loc prin prisma datelor anamnestice privind factorii etiologici. Astfel, în cazul pierderii de lichide prin tahipnee, perspirație cutanată (în stări febrile) sau diabet insipid avansat, se elimină apă pură. Stabilirea deficitului hidric se face în acest caz prin utilizarea următoarei formule: deficitul hidric (l) = 0,6 × greutatea corporală (kg) $\times \left(1 - \frac{140}{\text{Natremia actuală}}\right)$. Aprecierea pe această cale a cantității de lichide pierdute are un grad de inexactitate, întrucât nu ține seama de micile pierderi saline inevitabile. Hipernatremiile produse prin transpirații excesive, diaree, vărsături, poliurie se datoresc eliminării de lichide hipotone. Aceasta implică întotdeauna un deficit electrolitic mai important decât cel realizat prin pierderea de „apă pură". Din aceste considerente, creșterea tonicității plasmatice nu este proporțională cu volumul lichidian îndepărtat, iar utilizarea formulei de calcul de mai sus nu dă o imagine reală asupra amplitudinii deficitului hidric real. Pentru aprecierea cantității de apă eliminate se apelează în acest caz, la criteriile clinice. Astfel, în deshidratările ușoare manifestate doar prin sete, se apreciază că deficitul hidric este estimat la 1 400 ml. Dacă pacientul prezintă sete intensă, mucoasa bucală uscată și oligurie, deficitul hidric este în jur de 4 200 ml. În cazul apariției tulburărilor nervoase (apatie, confuzie, delir), gradul de deshidratare este foarte marcat indicând o pierdere de lichide de aproape 5 000—10 000 ml. Dacă hipernatremia este produsă prin ingestie crescută de sare, administrarea accidentală de soluții saline hipertone, corticoterapie, atunci aprecierea deficitului hidric se face prin întrebuințarea unei alte formule de calcul: deficitul hidric (l) = 0,6 × greutatea corporală (kg) $\times \left(\frac{\text{Natremia actuală}}{140} - 1\right)$. Din punct de vedere practic această formulă de calcul este utilă doar în stadiile precoce ale încărcării saline.

Pierderile ulterioare de apă și NaCl prin urină reduc în mod semnificativ aprecierea necesarului hidric real după formula de mai sus.

Modalitățile de hidratare. Alegerea soluției de rehidratare se face ținând seama de faptul că aceasta trebuie să fie hipotonă și să nu crească aportul de sodiu. Acest lucru se poate efectua folosind apa simplă sau soluțiile glucozate hipotone și izotone. În ultima etapă a rehidratării se poate utiliza și serul fiziologic. Apa simplă reprezintă cea mai la îndemână modalitate de rehidratare a bolnavilor a căror hipernatremie a fost produsă prin pierderea de apă pură. Ea poate fi utilizată numai pe cale orală. Administrarea sa intravenoasă (apă distilată) este periculoasă, întrucât produce hemoliză intravasculară, prin scăderea bruscă a osmolarității plasmatice care, în condițiile menținerii unei osmolarități intraeritrocitare crescute, favorizează hidratarea exagerată și liza hematiilor. Administrarea orală a apei are avantajul că nu duce la perturbarea rapidă a osmolarității plasmatice, datorită echilibrării „osmolare", a lichidului ingerat, la nivelul mucoasei intestinale și al ficatului. În felul acesta, în circulația posthepatică este eliberat un lichid cu o osmolaritate ce înlătură variațiile brutale ale presiunii osmotice sanguine. Din păcate, starea precară a bolnavilor (comatoși sau subcomatoși) nu permite ingestia de apă. Se poate utiliza, atunci când abordarea parenterală nu este posibilă, administrarea apei pe sondă nazogastrică. La copii este utilă clisma cu apă simplă.

Soluția glucozată hipotonă (soluție de glucoză 5%, diluată în proporție egală cu apă distilată) rămâne lichidul cel mai utilizat în terapia deshidratării hipertone hipernatremice. Ea poate fi folosită și în cazul asocierii hipernatremiei cu o glicemie mai ridicată, cu condiția ca, la fiecare 2 g din soluția de glucoză să se facă corecția cu 1 unitate de insulină cu acțiune rapidă.

Soluția glucozată izotonică 5% (de fapt ușor hipotonică, având o osmolaritate de 275 mOsm/l) este utilizată ca și cea hipotonică în terapia hipernatremiilor absolute. Acest lucru se datorează faptului că încărcătura osmotică adusă de soluția de glucoză fiind tranzitorie (este rapid metabolizată), pune la dispoziția organismului un aport de apă pură, ceea ce diminuă în mod sensibil natremia.

Serul fiziologic este mai puțin folosit. Indicația sa majoră o reprezintă deshidratările hipertone care au ajuns în stare de șoc sau colaps. Prin faptul că este hipotonic față de osmolaritatea plasmatică hipernatremică, se realizează și ușoară tendință de scădere a tonicității extracelulare. Singurul inconvenient este faptul că aduce o încărcătură osmotică stabilă care crește capitalul electrolitic al organismului și poate agrava hipernatremia. De aceea, el este întrebuințat de multe ori sub forma soluției saline hipotone (4,5 g/l ; 154 mOsm/l). Soluțiile saline nu se utilizează la pacienții cu insuficiență renală și insuficiență cardiacă congestivă și nici la cei la care hipernatremia se produce prin intoxicație cu sare. După normalizarea natremiei, restabilirea capitalului hidroelectrolitic se realizează prin perfuzii cu soluție de ser fiziologic.

Întrucât, pe lângă deficitul de apă, la 2—3 ore de la începutul tratamentului se observă, de cele mai multe ori, o scădere a potasiului plasmatic, este necesară adăugarea la soluțiile de perfuzie, a clorurii de potasiu, în raport cu mărimea deficitului. Cantitatea de lichide ce se administrează este apreciată în funcție de deficitul hidric calculat și de

Scanned with OKEN Scanner

pierderile fiziologice sau patologice care survin în perioada de echilibrare. Eliminările fiziologice de apă sunt în jur de 1 500 ml/zi. Peste deficitul hidric calculat se adaugă ca pierderi suplimentare (rezultate din febră, hiperventilație, sudorație), încă 3 000—4 000 ml/zi, în care se adună și cele rezultate prin vărsături, poliurie, diaree, fistule digestive etc.

Lichidele de rehidratare sunt administrate oral, intravenos și subcutanat. În urgențe se impune folosirea căii parenterale. Cel mai frecvent folosită este calea intravenoasă. Ritmul de perfuzie trebuie să fie lent pentru a se evita scăderea rapidă a hipernatremiei și a hiperosmolarității. Uneori din dorința de a se realiza o absorbție lentă, la bolnavii cu afecțiuni cardiace se recurge la rehidratarea pe cale subcutanată. În felul acesta se asigură o reducere progresivă a natremiei fără a exista pericolul unei supraîncărcări volemice, dacă funcția renală este normală. În administrarea de lichide pe cale subcutanată se recomandă ca acestea să fie izotone cu plasma și să nu fie glucozate. Dacă lichidul este hiperton, pe lângă faptul că devine iritant pentru țesuturi, fiind practic imposibil de suportat, poate să scadă în mod tranzitoriu volumul plasmatic. Aceasta se datorește creării hipertoniei subcutanate, care favorizează trecerea apei din compartimentul vascular spre cel interstițial, agravând astfel evoluția cazurilor cu deshidratare și hipotensiune. Administrarea soluțiilor glucozate 5% subcutanat nu este indicată, întrucât gradientul de difuziune al glucozei dinspre interstiții spre plasmă este mai lent decât al sodiului plasmatic înspre interstițiu. În felul acesta se creează, subcutanat, o hipertonie temporară față de plasmă, care atrage lichidul din sectorul vascular. În condițiile de deshidratare cu o volemie deja scăzută se produce o diminuare suplimentară ce poate fi periculoasă. Indiferent de căile de rehidratare folosite în primele 24 de ore se acoperă doar jumătate din deficitul hidric calculat, la care se adaugă pierderile renale și extrarenale ce au loc în această perioadă de timp. Restul deficitului se acoperă în următoarele zile. Un indicator prețios al momentului în care cea mai mare parte a deficitului a fost înlocuită este restabilirea diurezei.

Corectarea tulburărilor acidobazice. Deshidratările hipertone se asociază frecvent cu acidoza metabolică. Se folosesc, drept soluții alcalinizante THAM-ul și serul alcalin hipoton (5 g NaCl + 5 g Na_2CO_3 + + 1 000 ml apă distilată). Întrucât serul alcalin produce o reducere lentă a acidozei, evitând riscul apariției edemului cerebral, se preferă a fi utilizat din acest punct de vedere în practica medicală. Singurul inconvenient adus de acesta în terapia acidozelor ce însoțesc hipernatremia este reprezentat de aportul suplimentar de sodiu.

THAM-ul (30 mEq NaCl/l + 5 mEqKCl/l) pare a fi cel mai indicat în hipernatremii, întrucât cantitatea de sodiu adusă la cantitățile de soluție care se utilizează este foarte mică comparativ cu celelalte soluții alcalinizante. În lipsa THAM-ului, dacă acidoza nu este atât de mare încât să pună în pericol viața bolnavului, este de preferat a se începe rehidratarea. Paralel cu scăderea natremiei se pot adăuga, cu prudență, sub controlul concentrației sodiului plasmatic, cantități repetabile, de 250 ml din soluțiile alcalinizante hipotone. THAM-ul se folosește în cantități medii de 250 ml (75 mEq). Se administrează câte 50—100 ml, alternând cu soluțiile de rehidratare.

Supravegherea evoluției. Sub tratamentul de rehidratare și reechilibrare electrolitică și acidobazică, supravegherea bolnavului se face în

mod continuu. Conduita terapeutică este individualizată de la caz la caz, Urmărirea clinică a bolnavilor cu hipernatremie implică : bilanțul hidric și electrolitic (sodiu, potasiu), dinamica osmolarității plasmatice, diureza, echilibrul acidobazic, tensiunea arterială, pulsul și starea contractilității cardiace (clinic și electrocardiografic). Se recomandă ca, periodic, tratamentul să fie întrerupt pentru realizarea bilanțului clinico-biologic și efectuarea eventualelor corecții. Acest lucru este necesar, întrucât într-un interval mai mic de 24 de ore, pot apare mari variații ale constantelor biologice, ce devin periculoase când depășesc anumite limite.

Complicațiile postterapeutice. Scăderea bruscă a sodiului și osmolarității plasmatice în urma rehidratării hipotone prea rapide poate să ducă la apariția *edemului cerebral.* Întrucât echilibrarea osmotică intracelulară se face cu o anumită latență față de celelalte sectoare hidroosmolare, orice scădere bruscă a tonicității plasmatice poate fi urmată de migrarea rapidă a apei înspre creier. Deoarece acesta se găsește situat într-o calotă inextensibilă, apar fenomene de hipertensiune intracraniană. De aceea, reducerea natremiei este prudent a fi făcută fără a se depăși 10 mEq/h, ceea ce corespunde unei scăderi a osmolarității plasmatice cu aproape 20 mOsm/l.

Hemoliza intravasculară reprezintă o altă complicație postterapeutică. Ea apare în condițiile în care se administrează lichide hipotone pe cale intravenoasă, într-un ritm accelerat și în cantitate mare. Același lucru se poate întâmpla în cazul folosirii accidentale a apei distilate pe cale i.v.

Suprasolicitarea volemică a cordului este urmarea rehidratării masive și rapide i.v., a persoanelor vârstnice și a celor cu cardiopatie ischemică cronică. În aceste condiții există manifestări de insuficiență cardiacă congestivă, care pot culmina cu edem pulmonar acut. De la caz la caz se impune sistarea perfuzării și introducerea diureticelor și tonicardiacelor. Pe de altă parte, dacă se dă dovadă de prudență excesivă în rehidratarea organismului se pot prelungi tulburările electrolitice și acidobazice, care au consecințe negative chiar asupra cordului.

Aspecte terapeutice particulare

Hipernatremiile produse prin pierderi de apă pură beneficiază de administrarea de apă în cantități apreciate prin formula de calcul dată. Se pot utiliza căile orală, nasogastrică, intravenoasă și subcutanată. Se administrează apă simplă sau glucoză 5% dizolvată în părți egale cu apă distilată. Dacă nu este sigur că pierderile hidrice se datoresc exclusiv eliminării de apă, atunci se poate folosi combinația dintre glucoză 5% și ser fiziologic, în proporție de 3/4 și respectiv 1/4. Ritmul de perfuzie este lent, cu excepția cazurilor când există semne severe de hipertonicitate. Necesarul de lichide se completează în primele 24 de ore pe jumătate, urmând a fi definitivat în următoarele 24—48 de ore. În toate cazurile se aplică și tratamentul etiologic (scăderea febrei, a tahipneei, substituirea hormonului antidiuretic în diabetul insipid).

Hipernatremii produse prin pierdere de lichide hipotone beneficiază în cazul în care s-a instalat starea de șoc sau colaps, de administrarea serului fiziologic. Reducerea severă a tensiunii arteriale este mult mai periculoasă decât hipertonicitatea plasmatică. Din această cauză, obiectivul terapeutic inițial este restabilirea volemiei, care se obține, mai

constant, prin folosirea de ser fiziologic, decât de soluții glucozate. După dispariția semnelor de colaps se pot întrebuința soluțiile de rehidratare hipotone. Se preferă amestecul, în părți egale, dintre apă distilată și ser fiziologic, întrucât se aduce și un aport de sodiu — necesar completării rezervelor parțial reduse prin eliminarea lichidelor biologice hipotone. Întreaga corecție a hipertonicității plasmatice trebuie făcută gradat. De asemenea, se aplică tratamentul etiologic al circumstanțelor care au declanșat apariția hipernatremiei (combaterea vărsăturilor, diareei, poliuriei etc.).

Hipernatremiile absolute și, îndeosebi cele produse prin intoxicația cu sare sunt deosebit de periculoase, prin riscul supraîncărcării volemice. De aceea, alături de întrebuințarea soluțiilor glucozate izo- sau hipotone, se folosește Furosemidul care, în afara reducerii volumului circulator, crește eliminare de sare. În timpul terapiei diuretice poate apare o creștere a tonicității plasmatice, întrucât apa se elimină urinar în cantități mai mari decât sodiul. Dozele de Furosemid variază în funcție de gravitatea hipernatremiei și de semnele de supraîncărcare volemică, în general fiind cuprinse între 40—300 mg. Atunci când eliminarea salină nu este suficientă prin diuretice, punându-se în pericol viața bolnavului, se apelează la dializa peritoneală sau la hemodializă.

Scanned with OKEN Scanner

HIPONATREMIILE

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Hiponatremia reprezintă o scădere a sodiului plasmatic sub 137 mEq/l. Scăderea sodiului plasmatic poate fi reală sau falsă (pseudohiponatremie). În primul caz, reducerea concentrației plasmatice a sodiului se asociază micșorării osmolarității sangvine, iar în cazul al doilea, osmolaritatea sangvină se menține normală sau chiar ușor crescută.

Pseudohiponatremia

Apare în situațiile înserate în tabelul 1. Excesul de lipide, proteine și glucoză din sânge micșorează volumul de apă plasmatică în care trebuie să se dizolve sodiul. În condiții normale, în fiecare litru de plasmă, volumul ocupat de proteine, glucoză și lipide este de 70 ml, ceea ce înseamnă că restul revine apei plasmatice. Aceasta se poate reduce în cazul hiperlipemiei severe (hiperlipoproteinemii, sindrom nefrotic, ciroze biliare etc.), hiperglicemiei (diabetul zaharat decompensat) sau hiperproteinemiei (mielom multiplu) până la 720—800 ml/l plasmă. În aceste situații, solul măsurat într-un ser în care solidele ocupă 200 ml, este de aproximativ 120 mEq/l, în timp ce sodiul real, prezent în apa din ser, este de aproape 150 mEq/l. Diferența se datorează faptului că, în primul caz, calculul s-a făcut pe un litru de plasmă, iar, în al doilea caz, pe un litru de apă plasmatică. Pentru aprecierea reală a natremiei se ține seama de faptul că fiecare creștere a triglicemidelor cu 450 mg% scade artificial sodiul plasmatic cu 1 mEq/l. În cazul glucozei se consideră că pentru fiecare creștere a acesteia cu 100 mg% peste normal, sodiul scade cu 1,6 mEq/l. În situația bolnavilor cu mielom multiplu, în afara mecanismului de înlocuire a unui volum important de apă plasmatică, scăderea sodiului plasmatic poate fi explicată prin încărcătura net pozitivă a paraproteinelor (nu negativă, cum o au proteinele normale), ceea ce impune transferul sodiului intravascular în vederea realizării electroneutralității plasmatice.

Folosirea unor cantități mari de soluție cu glicină izotonică — ca soluții de spălare, în cazul rezecției transuretrale de prostată sau a formațiunilor tumorale din vezica urinară — poate produce, de asemenea, datorită procentului variabil de resorbție, scăderi marcate ale sodemiei

TABELUL 1

Etiologia pseudohiponatremiei

A. Scăderea concentrației sodiului plasmatic, asociată osmolarității plasmatice normale : 1 — hiperlipemie severă 2 — hiperproteinemie severă 3 — folosirea soluțiilor de spălare în rezecțiile transuretrale de prostată sau vezică urinară
B. Scăderea concentrației sodiului plasmatic, asociată osmolarității plasmatice crescute : 1 — hiperglicemia 2 — administrarea de manitol

(chiar sub 100 mEq/l), fără însă modificarea osmolarității plasmatice. Cu timpul, intervenția reglatorie a mecanismelor excretorii renale restabilește la normal concentrația sodemiei. Întrebuințarea manitolului pentru inducerea diurezei forțate, la bolnavii cu insuficiență renală, datorită faptului că pătrunde greu în celule, creează un gradient osmotic extracelular ce atrage apa în sectorul vascular, diminuând astfel concentrația sodemiei.

Pseudohiponatremia reprezintă sursa unor grave erori terapeutice întâlnite în practica medicală de urgență. Ignorarea sa duce la încărcarea cu soluții saline hipertone a organismului care, prin creșterea natremiei, precipită instalarea unor accidente grave : edemul pulmonar acut, encefalopatia hipertensivă etc.

Hiponatremia reală

Apare prin pierdere de sodiu, retenție de apă sau prin combinarea ambelor mecanisme. Se produce astfel scăderea osmolarității plasmatice. Se pot constitui trei situații clinice distincte (tabelul 2).

TABELUL 2

Tipurile de hiponatremie

A. Hipoosmolaritatea hiponatremică cu sodiul din organism scăzut B. Hipoosmolaritatea hiponatremică cu sodiul din organism normal C. Hipoosmolaritatea hiponatremică cu creșterea sodiului din organism și a volumului lichidian extracelular

A. **Hipoosmolaritatea hiponatremică cu sodiul din organism scăzut.** Apare în condițiile reducerii lichidului extracelular. Ea se instituie în circumstanțele prezentate în tabelul 3.

TABELUL 3

Hipoosmolaritatea hiponatremică cu scăderea sodiului din organism

	Sodiu urinar (mEq/l)	Clor urinar (mEq/l)
A. Pierderi extrarenale de sodiu		
1. Pierderi gastrointestinale		
a) vomismente cu alcaloză metabolică	>20 sau <20	<20
b) diaree	<20	<20
2. Arsuri cutanate întinse	<20	<20
3. Acumulări de lichide intracorporal: pancreatite, peritonite, traumatisme musculare, ileus	<20	<20
B. Pierderi renale		
1. Diuretice administrate continuu, timp îndelungat	>20	>20
2. Boala Addison	>20	>20
3. Afecțiuni renale cu pierdere de sodiu	>20	>20
4. Acidoză tubulară renală proximală	>20	<20

Pierderea unor lichide aproape izotone (vărsături, diarei) nu produce hipoosmolaritate, dar determină depleția de volum, ce stimulează setea și impune creșterea aportului de apă. Pe de altă parte, în situațiile în care se constată retenția apei apare frecvent hiponatremia. Ea este mecanismul principal al sindroamelor hipoosmolare. Principalele mecanisme neosmotice prin care este afectată eliminarea de apă sunt redate în tabelul 4.

TABELUL 4

Factorii neosmotici ce afectează eliminarea de apă

A. Stimularea secreției de ADH:
1 — hipovolemia
2 — durerea, traumatismele, tulburările psihologice (anxietate; schizofrenie acută)
3 — medicamente: nicotină, barbiturice, opiacee, clorpropamidă, tolbutamid, clofibrat, vincristină, vinblastină, izoproterenol, carbamazepin
B. Potențarea efectelor renale ale ADH:
1 — clorpropamidul
2 — acetaminofenul
3 — inhibitorii sintezei de prostaglandine
C. Acțiune tubulară directă, simulând efectele ADH:
1 — substanțe antidiuretice produse de tumori maligne
2 — doze farmacologice de oxitocină

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 4 (continuare)

D. Alterarea primitivă a resorbției sodiului și a apei (independent de ADH) : 1 — eliberarea redusă a lichidului hipoton din tubul proximal (scăderea filtrării glomerulare și accentuarea resorbției tubulare proximale) 2 — interferența cu transportul de sodiu în tubul distal (diuretice, hipercalcemie, hipopotasemie) 3 — permeabilitate anormală a tubului contort distal

B. **Hipoosmolaritatea hiponatremică cu sodiul din organism normal.** Evoluează cu valori normale sau ușor crescute ale lichidului extracelular. Principalele cauze care duc la apariția acestei hiponatremii sunt prezentate în tabelul 5.

TABELUL 5

Hiponatremiile hipotone fără deficit absolut de sodiu

I. Intoxicație acută cu apă — administrarea rapidă de apă, asociată următoarelor situații clinice : 1 — hipovolemie acută 2 — administrarea îndelungată de antidiuretice 3 — perioada imediat postoperatorie 4 — sarcină și naștere 5 — schizofrenie 6 — alterarea cronică a eliminării de apă. II. Hiponatremia cronică : 1 — sindromul de secreție inadecvată a ADH 2 — administrarea de medicamente antidiuretice 3 — restabilirea pragului de reglare a osmolarității 4 — deficiență de glucocorticosteroizi : a — hipopituitarism anterior b — întreruperea bruscă a tratamentului steroidic 5 — hipotiroidism sever 6 — depleție severă de potasiu — cu sau fără diuretice 7 — boli renale cronice

Intoxicația acută cu apă realizează rapid, în decurs de 12 ore, o severă hipotonicitate plasmatică, caracterizată prin scăderea concentrației sangvine a sodiului (sub 128 mEq/l). Cauza apariției acestui sindrom este aportul unei cantități crescute de apă, în condițiile în care există tulburări ale mecanismului de eliminare ale acesteia, tulburări ce pot fi secundare intervenției unor stimuli neosmotici ai eliberării de ADH (durerea, opiaceele, barbituricele) la pacienții aflați sub perfuzie hidrică, în perioada postoperatorie. Același lucru se poate întâmpla și în timpul nașterii, când administrarea de oxitocină, pentru a facilita actul de expulzie a fătului, stimulează acțiunea fiziologică a ADH și retenția de apă.

În schizofrenie se poate constata, ocazional, apariția hiponatremiei acute sau cronice, datorită eliberării crescute a ADH sub influența unor stimuli neosmotici (probabil psihici), la care se adaugă ingestia periodică, masivă și necontrolată de apă. Prezența simultană a celor două fenomene reprezintă o serioasă amenințare a vieții pacientului.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestările clinice din intoxicația acută cu apă se datorează trecerii apei interstițiale în sectorul celular. Deși expansiunea acestuia afectează toate organele, principalele simptome sunt legate de creșterea apei din creier aflat într-o cutie osoasă inextensibilă. Alterarea ireversibilă a centrilor hipotalamici, provocată de mărirea presiunii intracraniene explică mortalitatea mare (peste 50% din cazuri), întâlnită în aceste situații. Manifestărilor neurologice li se asociază simptome gastrointestinale și musculare, corelate — probabil — cu hiperhidratarea celulară, secundară hipotonicității plasmatice.

Hiponatremia cronică reprezintă una dintre situațiile clinice a căror acutizare (prin retenție exagerată de apă) poate declanșa instalarea unor urgențe medicale (edemul cerebral etc.). Ea poate fi întâlnită, în special, după administrarea unor medicamente (vezi tabelul 4). Dintre acestea, cel mai frecvent implicate sunt : clorpropamida, opiaceele, barbituricele și oxitocina. O mențiune aparte trebuie făcută asupra sindromului secreției inadecvate de ADH (SIADH) care constituie una dintre cele mai interesante modalități de producere a hiponatremiei cronice. Cele mai importante cauze responsabile de instalarea sindromului sunt reprezentate de tulburări neuropsice, unele medicamente, infecții pulmonare, perioada postoperatorie, producerea ectopică a ADH, potențarea efectului ADH sau administrarea ADH-ului exogen. Patogenia tulburării este legată de secreția de ADH, independent de stimulii osmotici. Consecințele secreției inadecvate de ADH, asociate unui aport hidric crescut, duc la retenție de apă, scăderea osmolarității plasmatice, a sodemiei, la creșterea volemiei și mărirea sodiului urinar (peste 20 mEq/l). Dacă eliberarea de ADH și aportul hidric rămân constante, în 1—2 săptămâni se ajunge la o nouă stare de echilibru, în care excreția urinară de sodiu și apă egalează aportul, iar concentrația plasmatică a sodiului se stabilizează la 115—130 mEq/l. Scăderea în continuare a natremiei se produce fie dacă este crescută secreția de ADH, fie aportul de apă. Această secreție inadecvată a ADH poate persista în perioada postoperatorie mai multe zile, datorită stimulării hipotalamice de către stimulii dureroși. Pacienții supuși comisurotomiei pentru stenoză mitrală sunt predispuși să dezvolte SIADH, probabil datorită reducerii presiunii în atriul stâng, ceea ce activează receptorii atriali stângi, cu rol în creșterea secreției de ADH.

C. **Hiponatremia hipotonică cu creșterea sodiului din organism.** Se asociază cu creșterea importantă a lichidului extracelular, motiv pentru care pacienții prezintă edeme. Se constată alterarea severă a excreției de apă, retenția hidrică depășind-o proporțional pe cea sodică. De aici rezultă hiponatremia hipotonică, întâlnită în două mari situații : insuficiența renală acută (IRA) și afecțiuni cronice ajunse în stadiul edematos.

MANIFESĂRI CLINICE

În cazul hiponatremiei care evoluează cu osmolaritate sangvină normală, simptomele sunt absente (pseudohiponatremia prin hiperproteinemie și hiperlipidemie). Ele apar doar când osmolaritatea plasmatică este fie crescută (pseudohiponatremia din diabetul zaharat), fie scăzută. Creșterea osmolarității plasmatice se însoțește de apariția manifestărilor de

Scanned with OKEN Scanner

deshidratare celulară : astenie, apatie, letargie, halucinații, tremurături musculare, uscarea limbii, a secreției salivare și turgor persistent. Dacă osmolaritatea plasmatică este scăzută, așa după cum se întâlnește în hiponatremii propriu-zise, manifestările clinice diferă în funcție de tipul de hiponatremie instalat.

Hiponatremia asociată depleției de volum se caracterizează clinic prin persistența pliului cutanat, scăderea secreției sudorale, reducerea turgescenței jugulare, tahicardie, hipotensiune ortostatică, uscarea mucoaselor și oligurie. Ele completează tabloul clinic al bolii cauzale (v. tabelul 3).

Hiponatremia asociată menținerii normale a capitalului sodic și a lichidului extracelular se caracterizează prin semne și simptome ce apar doar datorită prezenței hipotonicității sangvine. Adesea nu există manifestări clinice, chiar dacă pacientul prezintă valori scăzute ale sodemiei (125 mEq/l). La concentrații mai mici ale natremiei (sub 125 mEq/l), pacienții se plâng de stare de rău generală și greață. Între 110—120 mEq/l apar dureri de cap, letargie și obnubilare. Sub 110 mEq/l se constată stările convulsive și coma. Deși aceste simptome se rezolvă aproape întotdeauna prin corecția hiponatremiei, deficite neurologice permanente pot apărea, mai ales când concentrația sodemiei este mai mică de 110 mEq/l. Uneori este greu de apreciat dacă leziunile nervoase se datoresc exclusiv hiponatremiei, ținând seama de faptul că secreția inadecvată de ADH poate fi produsă uneori de afecțiuni neurologice primare (infecții, traumatisme cerebrale etc.). Dispariția manifestărilor clinice după corecția hiponatremiei pledează în favoarea etiologiei diselectrolitice a tulburărilor nervoase.

Severitatea simptomatologiei depinde de rapiditatea dezvoltării hipotonicității plasmatice. Astfel, dacă scăderea sodemiei de la 140 la 130 mEq/l se produce în decurs de câteva minute, apar simptome de intensitate moderată : balonare, senzația de greutate în cap, cefalee, anorexie, crampe musculare, greață și, ocazional, vomă. O scădere și mai severă a sodemiei, în același interval de timp, se asociază cu dureri de cap violente, letargie, dezorientare temporospațială și, eventual, crize convulsive. Apar tulburări ale stării de conștiență (inclusiv comă), alterarea patologică a reflexelor osteotendinoase, edem papilar și alte manifestări care sugerează creșterea presiunii intracraniene. În general, gradul de scădere a sodemiei se corelează cu semnele clinice, dar nu există o relație de directă proporționalitate. Cu cât hiponatremia este mai accentuată, cu atât mai mult este cuprinsă în tabloul clinic o gamă mai largă din manifestările hipotoniei hiponatremice. Cu toate acestea, sunt pacienți cu sodemie de 120 mEq/l, la care este dificil să li se atribuie unele modificări funcționale scăderii natremiei. De aceea decizia terapeutică și rapiditatea corecției diselectrolitice trebuie să țină seama de variațiile individuale ale hipotoniei hiponatremice. Un aspect particular îl reprezintă diagnosticul SIADH (tabelul 6). Majoritatea pacienților cu SIADH au o simptomatologie absentă sau moderată (legată de hiponatremie) care poate fi însă agravată în timpul episoadelor de retenție acută de apă. Aceasta impune adoptarea unor măsuri terapeutice de urgență.

Hiponatremia asociată creșterii sodiului și lichidului extracelular din organism se manifestă clinic fie în cadrul insuficienței renale acute (prin necroză tubulară), fie în cadrul afecțiunilor organice cronice care evoluează cu stare edematoasă : insuficiență cardiacă congestivă, sindrom

TABELUL 6

Diagnosticul SIADH

1. Hiponatremie cu hipoosmolaritate
2. Absența semnelor clinice de hipovolemie și deshidratare
3. Scăderea neconcordantă a diurezei în raport cu hipoosmolaritatea plasmatică
4. Excreția urinară a unor cantități apreciabile de sodiu
5. Funcțiile renale, suprarenale și hipofizară normale
6. Corecția hipotoniei hiponatremice și a natriurezei prin restricția hidrică severă

nefrotic etc. Diagnosticul clinic al insuficienței renale acute și al maladiilor asociate stărilor edematoase nu ridică, în general, probleme deosebite. Hiponatremia cronică, în astfel de situații, nu devine manifestă decât dacă are loc o supraîncărcare hidrică a organismului și se exteriorizează prin semne de hiperhidratare celulară, predominant cerebrale : cefalee, anorexie, greață, vărsături, tremurături musculare, obnubilare, iar în cazurile severe — prin comă. În aprecierea clinică a hiponatremiei se ține seama de evoluția curbei ponderale, de dinamica diurezei și de valorile tensiunii arteriale.

PROFILAXIE

Prevenirea instalării hiponatremiei se realizează prin îndepărtarea factorilor care pot duce la eliminarea crescută a sodiului din organism asociată sau nu retenției hidrice exagerate. Acest lucru implică evitarea apariției stărilor patologice prezentate în tabelele 3, 4, 5, iar în cazul constituirii acestora, terapia lor energică. Fără a intra în detalii, profilaxia hiponatremiei cuprinde o gamă largă de măsuri terapeutice dintre care menționăm : evitarea administrării continue, timp îndelungat a diureticelor, utilizarea cu discernământ a unor medicamente ținând cont și de potențialul lor de retenție hidrică (barbiturice, opiacee, Clorpropamidă, Vincristină, Vinblastină, Clofibrat, Izoproterenol, Carbamazepin, Oxitocină, inhibitori ai sintezei de prostaglandine), evitarea traumatismelor, a stărilor anxioase (stimulează secreția de ADH), a administrării unor cantități crescute de apă în condițiile în care există tulburări ale eliminării acesteia, supradozarea terapeutică a ADH etc. Din punct de vedere biologic este mult mai eficient a preveni instalarea hiponatremiilor decât a le trata. De aceea trebuiesc depuse toate eforturile pentru a împiedica apariția acestui tip de diselectrolitemie.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL HIPONATREMIILOR

TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Repausul la pat reprezintă condiția obligatorie care se aplică în toate urgențele hiponatremice. Durata sa variază în funcție de restabilirea hidroelectrolitică la normal a organismului. În convalescență se contraindică efectuarea eforturilor fizice susținute.

Regimul alimentar și aportul hidric. Alimentația este adecvată bolii de bază. În funcție de tipul etiologic al hiponatremiei, cantitatea de sare permisă poate fi de la restrânsă până la crescută. O dată cu normalizarea natremiei, regimul sodat va fi raportat la starea clinică a bolnavului și la eventuala persistență a cauzei declanșatorii a hiponatremiei. Dată fiind deficiența de potasiu care poate exista la unii bolnavi și care accentuează hiponatremia, alimentația trebuie să fie bogată în legume și fructe, în limita toleranței digestive. Totodată, prin cantitatea bogată de valențe alcaline pe care aceste alimente le conțin, sunt tamponate o parte din valențele acide ce însoțesc unele afecțiuni care favorizează apariția hiponatremiei. Aportul hidric variază în funcție de tipul de hiponatremie. In cele care au depleție de volum se recomandă consumul unor cantități crescute de apă și sare, spre deosebire de cele care evoluează cu hiperhidratare, unde restricția hidrică constituie o necesitate terapeutică.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Tratamentul etiologic urmărește vindecarea sau ameliorarea stărilor patologice prezentate în tabelele 3, 4, 5. De eficiența sa depinde îndepărtarea riscului evoluției hiponatremiei. Diversitatea aspectelor pe care le implică terapia acestor afecțiuni depășește însă cadrul expunerii de față. Menționăm numai câteva dintre măsurile terapeutice îndreptate împotriva celor mai frecvente situații clinice asociate hiponatremiei. Astfel, hiponatremia rezultată prin deficiența de mineralocorticoizi, glucocorticoizi sau hormoni tiroidieni, necesită tratament hormonal de substituție. Medicamentele implicate în retenția hidrică sau în pierderea de lichide hipotone (diureticele) în cazul în care sunt indispensabile situației clinice pentru care au fost recomandate, se prescriu discontinuu, iar în cazul în care se poate renunța complet la folosirea lor, acest lucru se face fără întârziere. Depleția severă de potasiu responsabilă de unele hiponatremii cronice se corijează prin aportul suplimentar din caset mineral, sub controlul ionogramei. Unele tumori asociate elaborării exagerate de ADH (carcinomul pulmonar, duodenal, pancreatic, timic) beneficiază în cazul în care neoplasmul este abordabil, de intervenția chirurgicală. Prezența unor infecții ca tuberculoza pulmonară, pneumoniile virale sau bacteriene, meningitele, encefalitele, abcesele cerebrale, care se însoțesc uneori de creșterea producției hipotalamice a ADH-ului, prin folosirea antibioterapiei specifice se vindecă și odată cu stingerea procesului infecțios dispare și tendința la hiponatremie.

Scanned with OKEN Scanner

Chiar dacă tratamentul etiologic este de durată perseverarea în rezolvarea cauzelor implicate în instalarea hiponatremiei trebuie să constituie o preocupare permanentă care în cazul soluționării lor favorabile constituie garanția rezolvării de durată a diselectrolitemiei.

TRATAMENTUL PATOGENIC

Orice act terapeutic trebuie să fie precedat, în cazul hiponatremiei de evaluarea corectă a osmolarității, a modificărilor hidroelectrolitice și a echilibrului acidobazic. *Aprecierea osmolarității* are o deosebită importanță, întrucât hiper- sau hipoosmolaritatea plasmatică, deși amândouă cu serioase manifestări neurologice, au o terapie total diferită. Administrarea accidentală a unor soluții saline concentrate, în cazul pseudohiponatremiei din diabetul zaharat decompensat, se poate însoți de accentuarea hiperosmolarității, ceea ce poate avea rezultate fatale. Același lucru se poate întâmpla dacă se impune o restricție hidrică severă sau se administrează perfuzii cu sodiu concentrat în cazul pseudohiponatremiei secundare hiperproteinemiei sau hiperlipidemiei. Orice încercare de corecție intempestivă a hiponatremiei fără precizarea osmolarității și a cadrului etiopatogenic, poate fi periculoasă. Stabilirea d e f i c i t u l u i d e s o d i u constituie o necesitate pentru practica medicală, atunci când depleția sodică reprezintă principala cauză a hiponatremiei. Valoarea sa se află utilizând următoarea formulă: Deficitul sodic (mEq/l) = 0,6 × greutatea corporală (kg) × (140—Na^+ actual).

Se apreciază în acest fel numărul de miliechivalenți de sodiu ce trebuiesc administrați pentru a restabili concentrația normală a natremiei. In această formulă nu se ține seama de greutatea bolnavului, înainte de instalarea pierderilor hidroelectrolitice. Deși este larg întrebuințată, ea indică doar necesarul de sodiu pentru restabilirea natremiei, la nivelul valorii greutății actuale a bolnavului. Dacă se cunoaște pierderea în greutate, deficitul sodic total se apreciază după formula:

Deficitul sodic total = 0,6 x greutatea corporală (140—Na^+ plasmatic) + 140 × pierderea în greutate (kg).

Întrucât de multe ori nu se cunoaște greutatea anterioară a bolnavului, se poate utiliza o modalitate de calcul prin care să se aprecieze cu aproximație cantitatea de soluție salină ce poate fi administrată, fără a ține seama de pierderea ponderală:

$$L = 600\ (140 - Na^+ \text{ plasmatic actual}) - 140,$$

în care L reprezintă cantitatea de NaCl 9% ce trebuie administrată, iar 600 — volumul mediu de apă/kg de greutate corporală la omul normal (exprimat în ml). Toate formulele prezentate au un caracter orientativ, ele reprezentând însă un îndreptar util pentru care se poate anticipa necesarul sodic ce trebuie administrat organismului. Urmărirea clinică a bolnavului constând în măsurarea tensiunii arteriale, a pulsului, a turgorului cutanat și a natriurezei constituie de fapt modalitatea practică prin care se stabilește normalizarea hidroelectrolitică a organismului. Spre exemplu, atâta timp cât concentrația sodiului urinar nu depășește 30—40 mEq/l este puțin probabil să se fi restabilit capitalul sodic al organismului, ceea ce indică continuarea administrării sodiului.

Aprecierea *excesului hidric* este necesară pentru stabilirea conduitei terapeutice a stărilor de hiponatremie ce evoluează cu hiperhidratare. Aceasta se face după următoarea formulă :

$$\text{Excesul hidric (l)} = 0{,}6 \times \text{greutatea corporală (kg)} \times \left(1 - \frac{\text{Na}^+ \text{ plasmatic actual}}{140}\right).$$

Evaluarea acidobazică a bolnavului este necesară, de asemenea, în aprecierea conduitei terapeutice. În general, hiponatremia asociată hiperhidratării evoluează cu modificări minime sau absente ale echilibrului acidobazic. Menținerea concentrației plasmatice a dicarbonatului în fața expansiunii lichidiene extracelulare se datorește trecerii ionilor de hidrogen în celule și creșterii excreției lor urinare. În schimb, hiponatremia asociată depleției de volum evoluează fie cu alcaloză metabolică (vărsături incoercibile etc.), fie cu acidoză metabolică (diaree, insuficiență renală, suprarenală etc.). De aceea în hiponatremie cu hipovolemie este utilă aprecierea echilibrului acidobazic, întrucât în acest fel se poate stabili cantitatea și compoziția lichidului perfuzabil. Ținând seama de deficitul hidroelectrolitic și acidobazic, se calculează necesarul lichidian și de sodiu în funcție de valorile apreciate anterior, la care se adaugă pierderile care eventual continuă (diaree, vărsături, poliurie, tahipnee etc.). Conduita terapeutică variază în funcție de tipul de hiponatremie existent, și are ca obiectiv tratamentul bolii de bază, corectarea hiponatremiei și înlăturarea complicațiilor ce apar prin tulburările hidroelectrolitice.

Depleția de volum cu hiponatremie reprezintă principala indicație pentru folosirea Na^+ în tratament. Acoperirea deficitului se face fie prin administrarea orală (când este posibil, eventual pe tub nazogastric), fie prin administrarea intravenoasă. Se utilizează soluții saline izotone (9 g/l, 308 mEq/l, 154 mEqNa^+ și 154 mEq/Cl^-) și/sau ușor hipertone (10 g/l, 342 mEq/l), când natremia este peste 125 mEq/l și soluții saline ușor hipertone (12 g/l Na^+Cl^-, 410 mEq/l), când natremia este sub 125 mEq/l. În general, rareori este nevoie a se utiliza soluții hipertone, întrucât cele izotone se dovedesc eficiente în restabilirea echilibrului hidrosodat. Aceasta se datorește faptului că, o dată cu creșterea volemiei se inhibă eliberarea de ADH și se mărește excreția urinară de apă. În timp, natremia se normalizează și excesul hidric se elimină prin rinichi. Serul fiziologic se administrează în ritm de 200—1000 ml/oră, în funcție de gradul de depleție hidrică. Perfuzia se poate continua cu soluție salină hipertonă, în cantitate mică (50—100 ml), administrată foarte lent. Aceasta se face atunci când simptomatologia clinică persistă în ciuda administrării timp de mai multe ore a serului fiziologic. Perfuzarea exagerată cu soluții hipertone este responsabilă însă, mai ales la persoanele în vârstă, de supraîncărcarea volemică și de apariția edemului pulmonar. Din prudență, la această categorie de bolnavi, de la caz la caz, se administrează concomitent cu perfuzia hidrică salină și furosemid i.v. împiedicând astfel expansiunea prea mare a volumului extracelular. În general, aproximativ o treime din deficitul sodat estimat se administrează sub formă de soluții izotone în primele 4—6 ore de tratament. Restul se administrează în următoarele 24—48 de ore. Ritmul administrării este dictat de evoluția clinică, diureză, natremie și osmolaritatea plasmatică. Dacă starea inițială a bolnavului este alterată prin prezența șocului sau a colapsului, se administrează, simultan cu serul fiziologic, soluții coloidale osmotice (manitol etc.) și hemisuccinat de hidrocortizon în doze mari (300—1000 mg),

până când presiunea arterială se normalizează. În toate cazurile de hipovolemie cu hiponatremie este contraindicată administrarea de soluții glucozate, chiar hipertone, care, deși pot crește tranzitor tensiunea arterială, aduc un aport de apă fără electroliți ce accentuează hiponatremia. În condițiile instalării hiponatremiei prin diaree, vărsături și administrare de diuretice, când concentrația potasiului plasmatic are tendința să scadă, se administrează săruri de potasiu cu rol de a preveni accentuarea gradului de hiponatremie. Tendința de acidoză metabolică se corectează prin administrarea de dicarbonat de sodiu 14% (167 mEq/l — atât de Na^+, cât și de HCO^-_3), fie sub forma perfuziei ca atare, fie diluat în ser fiziologic sau soluție glucozată 5%. Doza inițială de dicarbonat este în funcție de valorile pH-ului actual. La un *p*H de 7,10—7,30 se administrează 100 mEq de dicarbonat, iar la un *p*H de 7,00—7,09, 150 mEq de dicarbonat. Ritmul perfuziei alcaline este foarte lent. Tendința de alcaloză moderată care se observă în hiponatremie se corectează spontan prin reechilibrarea hidroelectrolitică și osmotică. Tratamentul este continuat până când se obține suprimarea cauzei declanșate, normalizarea și menținerea tensiunii arteriale, dispariția simptomatologiei clinice și restabilirea la normal a parametrilor biochimici.

Intoxicația acută cu apă. Reprezintă cea mai gravă formă de manifestare a hiponatremiei. Ea evoluează chiar în condițiile în care sodiul total din organism și lichidul extracelular au valori normale sau aproape normale. Terapia are caracter de urgență, întrucât viața bolnavului este serios amenințată de pericolul hernierii trunchiului cerebral (în urma constituirii edemului cerebral). Prin măsurile luate se urmărește retragerea excesului hidric din sectorul celular la cel interstițial, realizată prin administrarea de soluții saline și întreruperea aportului de apă. Se utilizează soluții de NaCl hipertone, fie de 30/l (513 mEq/l), fie de 50 g/l (1855 mEq/l), în cantități care să crească concentrația plasmatică a sodiului până la valori aflate la jumătatea distanței între sodemia normală și cea de la începutul tratamentului. Acest lucru trebuie realizat în 8 ore. Nu este aproape niciodată necesar să se ajungă la normalizarea natremiei în primele 12—24 de ore ; ar putea fi chiar periculos, mai ales la persoanele în vârstă, suferinde de afecțiuni cardiovasculare la care suprasolicitarea volemică poate contribui la apariția edemului pulmonar. Concomitent sau imediat după perfuzia cu soluții saline hipertone, acestor bolnavi li se administrează Furosemid i.v. (20—60 mg) și, paralel este obligatorie, atât măsurarea din oră în oră a concentrației urinare de Na^+ și K^+ cât și înlocuirea pierderilor de K^+ prin întrebuințarea de KCl. Cantitatea de sodiu ce trebuie administrată se calculează ținând seama de deficitul inițial (după formulele anterior prezentate) și de eventualele pierderi care mai pot avea loc. Ritmul de perfuzare este în jur de 25 de picături/min (aproape 100 ml/oră), variind în funcție de tipul de soluție salină folosită. Se recomandă a nu se depăși cantitatea de 400 ml/24 ore din soluția de NaCl 50 g/l. În afara determinării periodice a electroliților sangvini și urinari (Na^+ și K^+), pentru a evita pericolul accidentelor legate de hiperhidratare este necesară urmărirea atentă a diurezei și a greutății bolnavilor.

A doua măsură terapeutică este reprezentată de restricția hidrică. Se interzice consumul și administrarea oricărui lichid. În felul acesta, pierderile hidrice fiziologice ale organismului (1 400 ml prin urină, 800 ml prin perspirație insensibilă cutanată și pulmonară și 200 ml prin scaun)

nu mai sunt compensate de aportul lichidian, ceea ce ușurează normalizarea natremiei. Restricția hidrică este menținută 2—3 zile. Un aspect particular al terapiei intoxicației acute cu apă îl reprezintă tratarea SIADH. Sindromul se manifestă destul de rar sub forma majoră a edemului cerebral. Atunci când, totuși, intoxicația acută cu apă devine manifestă în cazul SIADH se preferă folosirea furosemidului, care pare a fi mai util decât soluțiile saline hipertone, al căror efect natriuretic exagerat determină un grad de echilibru hidroosmolar plasmatic mai precar. Alături de restricția hidrică, tratamentul SIADH implică — în cazurile severe — folosirea de medicamente antagonizante ale ADH, ca demeclociclina și carbonatul de litiu. Din păcate, ambele substanțe au efecte nefrotoxice, iar întrebuințarea lor trebuie să se facă cu mare precauție. În practica medicală este preferată demeclociclina, care se administrează în doze de câte 900—1 200 mg/zi. În afara nefrotoxicității sale, mai poate produce depleție sodică și hipersensibilitate la lumina ultravioletă. O metodă mai simplă și eficientă, preconizată în ultima vreme, constă în administrarea orală a 30—60 g uree, repartizată în două prize. Diureza osmotică indusă de eliminarea urinară a ureei scade paralel eliminările de Na^+ prin urină, ceea ce duce în câteva zile la corectarea hiponatremiei și hipoosmolarității plasmatice. Tratamentul intoxicației acute cu apă durează până în momentul în care bolnavul nu mai acuză simptomatologia clinică avută, când starea generală a acestuia devine bună, când greutatea corporală și parametrii biologici revin la normal. Tratamentul implică și înlăturarea cauzei declanșatorii a hiponatremiei.

Stările edematoase. Se asociază frecvent cu hiponatremia. Ele se întâlnesc în cadrul hiponatremiei hipotonice care evoluează cu cantități crescute ale sodiului din organism și ale lichidului extracelular. Ele constituie o urgență medicală în momentul în care se instalează în mod acut sau când, pe fondul unei stări edematoase cronice, se produce brusc o agravare a acesteia. Prin hipotonicitatea creată a hipervolemiei există pericolul apariției edemului cerebral și pulmonar.

Forma acută a stărilor edematoase apare în timpul insuficienței renale acute (prin necroză tubulară acută). Deși unii bolnavi cu insuficiență renală acută pot beneficia de tratament conservator, la majoritatea sunt indicate metodele de epurare extrarenală (hemodializa și uneori dializa peritoneală) care permit îndepărtarea excesului hidric și a substanțelor toxice de metabolism. Pentru un număr limitat de bolnavi, întrebuințarea tratamentului conservator dă rezultate bune. În acest scop se aplică o restricție severă a lichidelor. Aportul hidric, calculat prin suma dintre apa metabolică (300 ml/zi), apa din alimente (900 ml/zi și apa potabilă trebuie să fie inferior pierderilor prin scaun, prin respirație insensibilă cutanată și pulmonară, și prin urină. Dacă diureza depășește 300 ml/zi se poate încerca și administrarea de Furosemid în doze mari (500—2 000 mg). Lipsa de răspuns impune părăsirea medicației diuretice. Excesul de lichide mai poate fi îndepărtat prin provocarea unei diarei osmotice folosind 60—100 g sorbitol per oral sau pe sondă gastrică. Deși în faza oligoanurică a insuficienței renale acute regimul dietetic include reducerea natriului la 300 mg/zi, prezența manifestărilor de hiponatremie hipotonică și hiperhidratare impune creșterea rapidă a natremiei. Aceasta se realizează prin întrebuințarea dializei peritoneale (se înlătură excesul hidric). În cazul instalării unei acidoze metabolice, care să ducă la scăderea moderată a rezervei alca-

Scanned with OKEN Scanner

line, se face corecția în funcție de gradul de hidratare și hiponatremie ale bolnavului. În acest scop, în absența dializei se utilizează cantități limitate din soluția de dicarbonat de sodiu 14‰ doar dacă pacientul prezintă manifestări ale edemului cerebral. În absența simptomatologiei clinice, datorită riscului hipervolemiei, se interzice utilizarea dicarbonatului. În locul acestuia se utilizează soluția THAM (în perfuzie) și amestecul de citrați *(per os)*.

Stările edematoase cronice apar la pacienții a căror boală de bază creează condițiile unei hiperhidratări extracelulare cronice a organismului, ca de pildă în cazul insuficienței cardiace congestive, cirozei hepatice sau sindromului nefrotic. Bolnavii au hiponatremie cronică nemanifestată, de regulă, clinic. Exagerarea aportului hidric în condițiile scăderii capacității de eliminare a acestuia creează premisele instalării intoxicației acute cu apă. Caracteristica terapeutică a stărilor edematoase cronice este lipsa de răspuns la diureticele convenționale, probabil datorită declanșării unor stimuli hormonali și hemodinamici pentru retenția sodică. În plus, majoritatea diureticelor își au capacitatea maximă de acțiune la nivelul tubului contort distal, al cărui flux urinar, mai redus, este scăzut în grupul de afecțiuni enumerate mai sus. Întrucât acestea au un caracter cronic ireversibil, hiponatremia și hipotonicitatea plasmatică nu pot fi îmbunătățite într-o manieră susținută. În afara măsurilor energice pentru tratarea bolii de bază, se impune restricția hidrică și sodică, în funcție de natremie. Pentru valori ale natremiei mai mari de 130 mEq/l nu se indică nici un tratament specific, cu excepția abținerii de a avea un consum hidric mai mare decât eliminările. Dacă natremia este $<$130 mEq/l, restricția hidrică merge până la valori sub 1 000 ml/zi. Dacă natremia $<$120 mEq/l și pacientul prezintă manifestări clinice se impun măsuri mai drastice, care au drept scop creșterea gradului de hidratare a tubului contort distal. În acest scop se folosesc soluții izooncotice, acetozolamidă, aminofilină și manitol. Soluțiile izooncotice acționează prin creșterea fluxului plasmatic renal și al filtratului glomerular. Ele sunt utilizate în mod limitat în cazul cirozei hepatice și a afecțiunilor renale. Acetazolamida acționează predominant în partea proximală a nefronului, care prezintă o rezorbție hidrică mai importantă. Este contraindicată întrebuințarea sa în ciroza hepatică întrucât crește amoniemia. Aminofilina mărește tranzitor filtrarea glomerulară și fluxul plasmatic renal și reduce, de asemenea, rezorbția tubulară proximală. Manitolul produce augumentarea volumului lichidian extracelular și induce diureza osmotică. Este contraindicat în insuficiența cardiacă congestivă. În cazurile severe de hiponatremie cu hiperhidratare extra- și intracelulară se apelează la dializă pentru a se elimina excesul de lichid. La aceasta se apelează mai ales când boala de bază a ajuns într-un stadiu foarte avansat, în care medicația convențională nu mai este eficientă.

Întrucât boala de bază nu poate fi vindecată, orice puseu de acutizare crește gradul hiponatremiei cronice și accentuează starea edematoasă. Din această cauză, rezultatele reechilibrării hidroelectrolitice nu au un caracter permanent, ci doar tranzitor pe perioada aplicării măsurilor terapeutice.

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Utilizarea medicamentelor simptomatice în terapia hiponatremiei este mai puțin eficientă, o parte din acuzele bolnavilor dispărând doar o dată cu corectarea natremiei. Spre exemplu, tahicardia din stările care se însoțesc de hipovolemie nu poate fi corectată decât cu greu de terapia convențională ; este nu numai greu de realizat, dar și periculos, întrucât poate agrava starea preclinică de colaps. În schimb, normalizarea hidroelectrolitică a organismului duce la revenirea adecvată a frecvenței bătăilor cordului. Stările emetizante și vomitive sunt călmate prin utilizarea metoclopramidului, administrat injectabil. Se utilizează o fiolă i.v., repetată la nevoie, sau 1—2 fiole/zi i.m. Cefaleea beneficiază mai puțin de sprijinul antiinflamatorilor nesteroidice, cedând mai evident în cazul întrebuințării hemisuccinatului de hidrocortizon. Se administrează în perfuzia de echilibrare hidroelectrolitică în doze variabile de 100—300 mg/zi. În tratamentul stărilor convulsive se preferă utilizarea diazepamului administrat i.v., în doze de 10 mg inițial, repetat la nevoie.

Scanned with OKEN Scanner

HIPERURICEMIILE

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE ȘI CLINICE

Hiperuricemiile sunt afecțiuni metabolice caracterizate prin creșterea concentrației sangvine a acidului uric (produs final al degradării purinelor) peste limitele normalului. Deși datele privind nivelul uricemiei variază după autori, un consens comun fixează limita superioară a normalului la bărbați la 6 mg% și la femei la 5 mg%. Se consideră că este vorba de hiperuricemie, când nivelul acidului uric depășește 7 mg% la bărbați și 6 mg% la femei. Această situație poate apare fie prin creșterea producției de acid uric (purinosinteza de novo, catabolism intens al acizilor nucleici celulari sau alimentari), fie prin diminuarea excreției acestuia (eliminarea renală și intestinală insuficientă a acidului uric, distrugerea sa redusă la nivel tisular) fie prin combinarea unei hiperproducții cu diminuarea excreției uratice (70% din bolnavi).

Cauzele care duc la apariția hiperuricemiei sunt prezentate în tabelul 1 :

TABELUL 1

Etiologia hiperuricemiilor

Hiperuricemia primară : simplă ; asociată unor defecte proteice specifice — boala von Gierke (guta juvenilă) — sindromul Lesch-Nyhan — tofogeneza cu hiperuricemie minimă ;
Hiperuricemia secundară : boli hematologice : — boala mieloproliferativă — anemia hemolitică cronică ; terapia citotoxică insuficiență renală medicamente : — diuretice — salicilați — antituberculoase consumul exagerat de alcool

Scanned with OKEN Scanner

TABEL (continuare)

hipertensiunea arterială
hiperlipidemiile
inaniție
cetoacidoză
toxemia gravidică
hiperalimentația purinică
hiperparatiroidismul
psoriazisul
efortul muscular intens
hipoxia
metastazele osoase
traumatismele întinse
intervenții chirurgicale întinse

Formele primare se întâlnesc la adulții de sex masculin în procent de aproape 3% din populația generală. La femei sunt mult mai rare și apar îndeosebi după instalarea menopauzei.

Hiperuricemiile simple se datoresc hiperproducției de acid uric, asociată sau nu reducerii capacității de eliminare renală (valorile fiziologice ale uricuriei pe 24 ore sunt de 250—750 mg). Când se constată hiperuricurie (25% din cazuri), este incriminată exclusiv sinteza exagerată de acid uric. Când uricuria este normală (75% din cazuri), tulburarea metabolică este dată de reducerea capacității de eliminare renală a uraților, asociată unei producții exagerate a acestora.

Se pare că aceste perturbări metabolice se datoresc unor anomalii genetice.

Hiperuricemiile asociate unor defecte proteice specifice apar fie prin sinteza exagerată a acidului uric (sindromul Lesch-Nyhan), fie prin asocierea reducerii excreției renale (boala von Gierke), fie prin reducerea legării uraților de proteinele plasmatice (tofogeneză cu hiperuricemie minimă).

Forma primară a maladiei este cel mai frecvent întâlnită, cuprinzând aproape 90—95% din totalul bolnavilor. Forma secundară este mai rară, reprezentând doar 5—10% din totalul cazurilor. În schimb, ea cuprinde o gamă largă de situații în care poate apare creșterea secundară a uricemiei (vezi tab. 1). Bolile mieloproliferative și anemiile hemolitice cronice se însoțesc de creșterea turnoverului acizilor nucleici (în structura cărora intră purinele) și, în consecință, de o producție excesivă a acidului uric. Pacienții supuși terapiei citotoxice (medicamentoase sau raze X) pentru afecțiuni ca leucemiile sau limfoamele, eliberează mari cantități de acizi nucleici prin liza celulelor maligne, ceea ce oferă substratul necesar generării unei supraproducții urice. În astfel de situații se poate ajunge la uricemii de până la 30—60 mg%.

Prezența insuficienței renale constituie de asemenea un factor în apariția secundară a hiperuricemiei, datorită reducerii filtrării glomerulare.

Diureticele pot interveni în instalarea hiperuricemiei prin reducerea hipovolemiei, însoțită de creșterea reabsorbției sodiului și, în mod proporțional, a acidului uric. Prin contrast, expansiunea de volum extrace-

Scanned with OKEN Scanner

lular duce la accentuarea uricozuriei, datorită scăderii reabsorbției renale a uraților. Salicilații, chiar în doze mici, și unele medicamente antituberculoase (etambutolul, pirazinamida) produc o semnificativă reducere a clearence-ului uraților.

Acidul acetilsalicilic are un efect paradoxal. În doze mici (1—2 g/zi) este ușor hiperuricemiant — prin micșorarea uricosecreției tubulare renale ; în doze moderate (4—5 g/zi), Aspirina este uricozurică și hipouricemiantă. În cazul pirazinamidei s-a demonstrat blocarea aproape completă a secreției tubulare.

Alcoolul consumat în cantități exagerate scade de asemenea capacitatea de eliminare renală a acidului uric, ca urmare a metaboliților acizi pe care-i generează în organism și care se opun eliminării uraților.

Asupra reducerii secreției tubulare a acestora intervine — după unii autori — și hipertensiunea arterială.

Hiperlipemiile diminuează de asemenea clearence-ul uraților. Inanița, prin favorizarea cetogenezei și a lipolizei periferice, împiedică eliminarea normală a acidului uric. Corpii cetonici, ca și lactații, atunci când se găsesc în concentrații mai ridicate, acționează competitiv cu acidul uric asupra secreției sale tubulare.

O explicație similară este dată și în toxemia gravidică, unde hiperuricemia apare ca un semn precoce. Aportul alimentelor bogate în nucleoproteine contribuie într-o măsură mică la creșterea persistentă a uricemiei. Dacă se asociază consumul de alcool și lipide în cantitate mare, riscul apariției hiperuricemiei devine mai pregnant.

Dintre afecțiunile endocrine, hiperparatiroidismul induce creșterea uricemiei prin depozitarea de calciu în tubii renali, cu reducerea consecutivă a excreției renale a uraților.

Psoriazisul — în special cel intens — se asociază hiperuricemiei, datorită prezenței unui proces catabolic accelerat al acizilor nucleici, rezultat din reînnoirea rapidă a celulelor epidermice la nivelul leziunilor cutanate. Deficitul de glucozo-6-fosfatază, observat la bolnavii cu psoriazis, duce la un surplus de fosforibozilpirofosfat, substrat de la care pleacă sinteza „de novo" a purinelor.

Hipoxia, indiferent de etiogeneza sa, duce la descompunerea compușilor macroergici fosforilați (ATP, ADP și AMP), furnizând astfel un aport suplimentar de adenină (bază purinică) care, în condițiile carenței de oxigen, nemaiputând fi utilizată la sinteza compușilor macroergici, difuzează în lichidul extracelular, de unde este transformată în acid uric la nivelul ficatului.

Metastazele osoase atât prin intensificarea metabolismului nucleoproteic, cât și prin hipercalciuria care o generează (diminuează excreția renală a uraților), produc hiperuricemie. La același rezultat se ajunge în cazul traumatismelor întinse și a intervențiilor chirurgicale extinse, când citoliza consecutivă este responsabilă de eliberarea unor mari cantități de nucleoproteine.

Evoluția naturală a hiperuricemiilor se desfășoară în trei faze : hiperuricemia latentă, stadiul de artrită gutoasă acută și stadiul de artropatie gutoasă cronică.

Prima etapă este perioada în care se instalează creșterea uricemiei. Debutul ei are loc în preajma pubertății la bărbați, și după menopauză la femei. Numai un număr redus dintre cei atinși de această afecțiune

ajung să aibă manifestări articulare sau complicații ale hiperuricemiei. Peste un anumit nivel al uricemiei, serul plasmatic devine suprasaturat în urați și se favorizează precipitarea acestora. Atunci când fenomenul are loc la nivel articular se declanșează atacul de gută. Menționăm că articulațiile și formațiunile periarticulare sunt sediul de elecție al depunerilor uratice, datorită faptului că sinoviala, cartilajele și tecile sinoviale sunt bogate în mucopolizaharide ce facilitează cristalizarea uraților. În plus, țesuturile cartilaginoase sunt slab irigate, o mare parte din energia necesară provenind din procesele de glicoliză anaerobă care se însoțesc de formarea de acid lactic. Scăderea *p*H-ului local favorizează precipitarea acidului uric. Faptul că cele mai frecvente atacuri de gută au loc la nivelul degetelor picioarelor se datorează temperaturii locale mai scăzute care constituie un factor în plus pentru reducerea solubilității uraților.

Procesul de cristalizare se perpetuează în timp, ducând la formarea unor leziuni tipice pentru stadiul cronic al gutei numite tofi. Ei sunt constituiți din depozite de urați, înconjurate de o reacție inflamatorie de tipul celei față de corpii străini. În mod obișnuit, tofii se găsesc localizați la nivelul pavilionului urechii, burselor olecraniene și rotuliene și la nivelul tendoanelor.

Dacă uricemia nu depășește 8 mg%, constituirea lor are loc doar la 10% din bolnavi.

În afara tofilor, în stadiul cronic al gutei se constată prezența artropatiei gutoase, căreia i se pot asocia litiaza urică și nefropatia gutoasă (poate duce la insuficiența renală cronică). În afara complicațiilor menționate, hiperuricemia pare a fi implicată și în accentuarea procesului de aterogeneză prin stimularea agregării plachetare și a proliferării celulelor musculare netede de la nivelul leziunilor intimei arteriale.

Dată fiind severitatea repercusiunilor pe care le au hiperuricemiile asupra stării de sănătate, măsurile terapeutice trebuie să fie foarte energice și cât mai precoce instituite.

De felul cum se poate răspunde acestor deziderate, depinde menținerea unui cât mai bun echilibru biologic al individului.

PROFILAXIE

PROFILAXIA PRIMARĂ

Prin frecvența în rândul populației și prin complicațiile pe care le pot genera, hiperuricemiile ridică numeroase probleme de sănătate publică. Din aceste considerente, profilaxiei primare ar trebui să-i revină un loc aparte în soluționarea lor. Din păcate, dată fiind ponderea importantă a hiperuricemiilor primare (90—95%), al căror determinism genetic încă nu poate fi influențat prin măsurile terapeutice actuale, eficiența profilaxiei primare la nivel populațional este redusă. Se poate cel mult apela la sfatul genetic în familiile cu predispoziție ereditară.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultate mult mai bune se obțin în hiperuricemiile secundare. Se are în vedere în primul rând combaterea supraalimentației cu proteine animale și îndeosebi a consumului excesiv și repetat de cărnuri foarte tinere (vițel, miel), viscere (ficat, rinichi, creier, măduvioare, momițe), sardele, moluște, crustacee, tobă, piftie, alimente afumate și marinate. Totodată, trebuie limitat aportul de băuturi alcoolice și de grăsimi, întrucât acestea intervin în reducerea eliminării renale a acidului uric. Alcoolul provoacă blocarea procesului de gluconeogeneză, favorizând astfel creșterea concentrației serice a acidului lactic. Acesta este un inhibitor competitiv al secreției tubulare a uraților, astfel încât secreția uraților este diminuată până când etanolul și lactații sunt metabolizați. Prin același mecanism acționează și excesul de grăsimi plasmatice. De asemenea, lipidele în cantități crescute favorizează instalarea obezității — ea însăși factor de risc pentru perpetuarea hiperuricemiilor.

Probleme similare ridică și regimurile de slăbire prea severe, întrucât prin favorizarea cetogenezei și a lipolizei periferice, scad clearence-ul uraților. Explicația este datorată faptului că lipidele și corpii cetonici atunci când se găsesc în concentrații mai ridicate, acționează competitiv cu acidul uric asupra secreției sale tubulare.

Fenomenul menționat este încă un factor în plus care se opune recomandării prescrierii prelungite a dietelor prea restrictive în tratamentul obezității. După o etapă relativ scurtă de inaniție sau aport caloric de 300 calorii pe zi, regimul alimentar se îmbogățește caloric în mod progresiv, menținându-se însă sub nevoile energetice ale organismului. În acest fel, simultan cu reducerea ponderală se diminuează cetogeneza și lipoliza periferică, scăzându-se astfel posibilitatea de creștere a uricemiei.

Prezența unor maladii cronice cu un catabolism crescut al nucleoproteinelor ca anemiile hemolitice, bolile nucleoproliferative etc., prin geneza continuă și substanțială a acidului uric, favorizează instalarea hiperuricemiei și a complicațiilor acesteia. În asemenea cazuri, măsurile profilactice urmăresc, când este posibil, tratarea maladiei cauzale, iar în celelalte situații se administrează inhibitori ai sintezei urice, alcalinizante urinare și se asigură un aport hidric crescut.

Ultimele măsuri se iau atât în cazul întrebuințării terapiei citotoxice (medicamentoase sau cu raze X) pentru afecțiuni ca leucemiile, cât și în alte situații clinice a căror rezolvare etiologică nu poate fi realizată (metastazele osoase, hipoxia cronică, insuficiența renală etc.).

PROFILAXIA SECUNDARĂ

Se urmărește depistarea timpurie a hiperuricemiilor și terapia lor eficientă. Este foarte important ca detectarea maladiei metabolice să se realizeze cât mai precoce, încă din fazele incipiente ale hiperuricemiei latente (asimptomatice), întrucât măsurile igieno-dietetice și medicamentoase (îndeosebi inhibitorii sintezei acidului uric) permit evitarea istoriei naturale a bolii.

Este nevoie ca depistarea cazurilor să se realizeze pe acțiuni epidemiologice permanente, bine organizate. Atenția trebuie focalizată îndeo-

sebi asupra familiilor cu antecedente de hiperuricemie, asupra persoanelor supraponderale, a marilor consumatori de proteine animale și mai ales de purine și asupra etilicilor. De importanță deosebită este decelarea precoce a maladiei la copii (boala von Gierke).

Din păcate, recomandarea pentru analiza uricemiei se face de mai multe ori doar în situațiile în care există deja semne clinice de atingere articulară sau renală, ceea ce corespunde deja unor stadii avansate ale maladiei. O dată ce hiperuricemia a fost evidențiată se caută a se rezolva, atunci când este posibil, cauza favorizantă. De asemenea, bolnavul trebuie informat corect asupra conduitei terapeutice, subliniindu-se rolul regimului alimentar, a modului de viață și a medicației ce trebuie permanent adaptată evoluției bolii.

Prin măsurile luate se urmărește readucerea uricemiei în limitele fiziologice, evitându-se astfel riscul instalării complicațiilor articulare sau renale.

TRATAMENTUL DE FOND AL HIPERURICEMIILOR

Tratamentul de fond al hiperuricemiilor se adresează atât stadiului asimptomatic al bolii cât și a perioadelor de acalmie din evoluția gutei. Cu excepția intervențiilor chirurgicale, care sunt folosite exclusiv și în mod excepțional numai în perioada intercritică, celelalte măsuri terapeutice sunt comune etapelor neacutizate ale maladiei. Ele cuprind regimul dietetic, kinetoterapia, cura balneară și tratamentul medicamentos.

REGIMUL DIETETIC

Indiferent de stadiul de evoluție al hiperuricemiei, regimului dietetic îi revine un rol esențial în terapia acestei boli de metabolism. El trebuie respectat toată viața și adăptat în permanență particularităților pe care le prezintă fiecare pacient.

Măsurile care se întreprind urmăresc următoarele obiective : creșterea diurezei și alcalinizarea urinii ; reducerea greutății corporale ; scăderea aportului de purine sau de alimente susceptibile a se transforma în acid uric ; suprimarea produselor nutritive ce declanșează în mod specific atacul de gută ; interzicerea produselor se îngreunează excreția acidului uric.

Creșterea diurezei este una din măsurile terapeutice fundamentale prin care se diminuează atât nivelul uricemiei, cât și riscul instalării complicațiilor renale. O diureză abundentă crește clearence-ul acidului uric, care la 75% din bolnavi este mai redus decât la persoanele sănătoase. În felul acesta se antrenează o cantitate mai mare de urați prin urină, scăzându-se astfel uricemia. Pe de altă parte, asigurarea unui aport hidric ridicat reduce atât litogeneza urinară, cât și depozitările

parenchimatoase renale. Ingerarea de-a lungul zilei a unui volum de lichide care să asigure o diureză de peste 2,5 litri pe zi scade gradul de suprasaturare a cristaloizilor urinari. În felul acesta, dacă are loc o eliminare în exces de acid uric (întâlnit la 25% din bolnavi) sau dacă densitatea urinară este prea crescută secundar pierderilor lichidiene (transpirație etc.), se produce o diluare a sărurilor din urină. Acest fenomen limitează procesul de agregare în concrețiuni cristaliniene, reducând riscul formării litiazei renale. Mai mult, eventualele microprecipitări ale uraților în căile urinare sunt preluate de fluxul diuretic și eliminate din organism. Cu cât volumul urinar este mai mare, cu atât capacitatea de diluție a sărurilor minerale este mai crescută.

În cazul în care litiaza renală este deja formată, fără a bloca însă complet căile urinare, cura hidrică antrenează particulele stagnante de deasupra obstacolului împiedicând astfel creșterea acestuia în dimensiuni.

Dacă se asociază și o infecție urinară (la rândul ei favorizează litogeneza), mărirea diurezei elimină o parte din germenii microbieni, îngreunând astfel procesul de precipitare a substanțelor minerale și, în consecință, formarea de calculi.

*p*H-ul urinar este de asemenea influențat de cura hidrică. Cu cât urina bolnavilor cu hiperuricurie este mai concentrată, cu atât *p*H-ul ei este mai mic și deci posibilitatea formării de calculi uratici mai mare. Crescând volumul urinar, pe lângă celelalte efecte benefice deja menționate, *p*H-ul urinar se mărește. Măsura terapeutică este mai eficientă la cei cu hiperuricurii (peste 750 mg/zi).

Pentru ca efectul diuretic să fie maxim, cantitatea de lichide ingerate trebuie repartizată în 6—8 prize pe zi, a câte 300—450 ml. În general, sunt luate 5—6 prize pe zi în cursul zilei și una seara, la culcare. Ultima este necesară pentru a combate hiperconcentrația nocturnă. Se urmărește ca densitatea urinelor să fie sub 1 010.

Creșterea volumului urinar este obținută în principal prin consumarea unor cantități mari de ceaiuri diuretice (din cozi de cireșe, *betula alba* etc.), a apei potabile sau a apelor oligominerale și alcaline. Ultimele au și proprietatea de a ridica *p*H-ul urinar, reducând astfel cristalizarea acidului uric. Tot în același scop se administrează bicarbonatul de sodiu sau de potasiu în doză de 5—6 g/zi.

Menționăm că alcalinizarea nocturnă este cel mai greu de obținut, întrucât noaptea, urinile sunt în general mai concentrate.

Un al doilea obiectiv important al măsurilor igieno-dietetice este limitarea globală a ratiei calorice la persoanele supraponderale. S-a constatat că prin slăbirea treptată a bolnavului se obține o ameliorare a suferinței litiazice. De asemenea, normalizarea greutății corporale poate scădea cu până la 2 mg% hiperuricemia. Subliniem necesitatea ca reducerea în greutate să se facă progresiv, întrucât în caz contrar crește catabolismul proteic și, implicit, producția de acid uric iar, pe de altă parte, se accentuează cetogeneza și lipoliza periferică care reduc prin mecanisme competitive secreția acidului uric la nivelul tubilor renali. În general, aportul caloric la cei cu exces ponderal se limitează la 1 500—1 600 calorii pe zi.

Proteinele se restrâng la 0,8—1,0 g/kg-corp. Acest lucru este dictat de faptul că unii aminoacizi sunt purinogeni iar, pe de altă parte, consumul excesiv de carne aduce valențe acide care pot contribui la redu-

cerea secreției renale a acidului uric. De asemenea, creșterea consumului de proteine animale menține *p*H-ul urinar scăzut, favorizând astfel litogeneza urică. Lipide se dau în jur de 60 g pe zi.

Reducerea consumului de purine este un alt obiectiv dietetic. Aportul lor exogen nu trebuie să depășească 200 mg/zi. În tabelul 2 este redat

TABELUL 2

Conținutul în purine al unor alimente
(după I. Mincu, 1980)

(în mg%)

A. Alimente cu conținut ridicat în purine	
cacao	1 900
momițe	990
scrumbii, heringi	790
ciocolată	620
creier	195
sardele în ulei	118
B. Alimente cu conținut moderat în purine	
ficat de vită	93
pește afumat	82
rinichi de vacă	80
carne de porc	70
linte	70
spanac	70
limbă de vită	55
crap	54
ciuperci	50
carne de vițel	48
mazăre	45
fasole uscată	44
carne de vacă	40
carne de gâscă	33
carne de găină	29
varză de Bruxelles, conopidă	23
cârnați	20
sparanghel	14

conținutul în purine al celor mai importante alimente. Se interzic produsele cu un conținut mai mare de 100 mg de purine la 100 g aliment și se restrâng cele care conțin 50—100 mg de purine la 100 g aliment. Se exclud viscerele (rinichi, creier, ficat, momițe etc.), peștele gras (sardele, heringi, scrumbii, anchois), cărnurile provenite din animale foarte tinere (vițel, miel), supele de carne (chiar dacă carnea nu este consumată, în procesul de fierbere 50% din purinele conținute trec în apa de fierbere), ciupercile. Se recomandă, de asemenea, a nu fi consumate mezelurile bogate în gelatine (măresc sinteza acidului uric), picioarele de porc, căpățâna de vită, piftia, intestinele, toba. Cafeaua și ceaiul pot fi

consumate, întrucât deși conțin metilpurine, ele nu se transformă în organism în acid uric.

Din dietă trebuie eliminate alimentele care precipită apariția atacului de gută. Ele sunt reprezentate de moluște, crustacee, pateurile cu carne, cârnații etc. De asemenea, se exclud băuturile alcoolice și se limitează aportul lipidic, întrucât acestea îngreunează excreția renală a acidului uric. Deoarece acidul oxalic agravează efectele hiperuricemiei, se recomandă evitarea alimentelor bogate în această substanță (măcește, spanac, sparanghel, afine, smochine uscate, concentratele industriale de tomate, sfecla roșie, castravete, țelină, fasole albă etc.). Din același motiv, nu se recomandă consumul de dulciuri concentrate, întrucât, prin fermentație dau naștere la nivel intestinal acidului oxalic.

Compoziția dietei la bolnavii cu hiperuricemie este lacto-fructo-vegetariană. Prin aceasta, în afara conținutului redus de proteine și mai ales de purine, se asigură un regim alimentar cu proprietăți alcalinizante, benefice în scăderea uricemiei (acidoza crește uricemia) și prevenirea cristalizării acidului uric la nivel renal.

Regimul alimentar este alcătuit din următoarele produse : lapte dulce, bătut, iaurt, brânzeturi nesărate și slabe ; carne de vacă, de găină și pește în cantitate redusă (100 g fiartă, ca rasol), numai de 3 ori pe săptămână ; ouă în cantitate redusă (1—3 pe săptămână) și numai în preparate ; grăsimi puține, permise numai cât este necesar pentru a da gust mâncărurilor (adăugate crude la mâncare, în cantitate de aproximativ 15 g ca unt, ulei — totalul grăsimilor consumate zilnic, incluzând și pe cele din compoziția alimentelor, nu trebuie să depășească 60 g) ; pâine albă veche de o zi (cea neagră trebuie evitată) ; făinoase (orez, fidea, gris, macaroane) ; mămăligă ; legume verzi, consumate sub forma supei, cremă de legume, pireuri fierte fără grăsimi, cartofi, sucuri de legume ; fructe, dulciuri (miere, gelatine din fructe, aluaturi preparate fără grăsime).

Condimentarea alimentelor se face cu oțet, lămâie, pătrunjel, dafin, mărar, tarhon, leuștean, interzicându-se produsele picante.

Cantitatea de sodiu admisă zilnic este de 1—2 g.

Sosurile permise sunt numai cele preparate dietetic din legume, fără grăsime sau cu grăsime foarte puțină. Nu se consumă supele de carne, ci doar cele de făinoase, supele limpezi de legume, supe cu creme de legume.

În esență, dieta rămâne destul de variată, cu condiția cumpătării, în special a evitării purinelor, alcoolului și a prea multor lipide. Meniurile trebuie să fie echilibrate caloric și variate în componența lor, dar predominent lacto-fructo-vegetariene.

KINETOTERAPIA

Introducerea programelor de exerciții fizice ocupă un loc din ce în ce mai important în tratamentul hiperuricemiilor. Explicația rezultă din multiplele avantaje pe care le aduce kinetoterapia : menținerea unei greutăți cât mai aproape de cea ideală, evitarea complicațiilor musculo-articulare și circulatorii datorate imobilizării prelungite și adaptarea hiepruricemiei reactive la efortul fizic.

Scanned with OKEN Scanner

Reducerea excesului ponderal constituie unul din obiectivele majore la obezii cu hiperuricemie. Acest lucru se datorează faptului că paralel cu scăderea în greutate, se constată o micșorare a nivelului uricemiei.

În afara dietei hipocalorice, exercițiilor fizice practicate consecvent le revine un rol esențial în atingerea greutății ideale. Pentru obținerea unei cât mai eficiente reduceri ponderale, kinetoterapia trebuie aplicată în funcție de caracteristicile individuale ale fiecărui obez. Tipul și frecvența exercițiilor fizice se stabilesc pentru fiecare caz în parte, în funcție de o serie de factori : gradul de obezitate, consecințele acesteia asupra stării de sănătate a individului, vârsta și trecutul patologic al bolnavului

Pentru estimarea duratei și intensității activității fizice se iau în considerație o serie de indicatori : accelerarea ritmului cardiac și respirator, modificarea presiunii arteriale, rapiditatea revenirii la normal după sistarea efortului. Toate aceste elemente, urmărite și analizate de-a lungul perioadei de antrenament, permit aprecierea capacității de adaptare a organismului la solicitările fizice.

Indicația de menținere în continuare a anumitei proceduri kinetice se face în funcție de eficiența obținută. Trebuie subliniat că posibilitățile de adaptare la efort ale organismului sunt mari, depinzând în parte de gradarea solicitării la care bolnavul a fost supus. Prin introducerea treptată în regimul de activitate fizică a obezilor a exercițiilor cu dificultăți sporite și prin creșterea progresivă a duratei lor, se obține o adaptare și o aderiune corespunzătoare a pacienților la efort.

Nu trebuie efectuate solicitări excesive, întrucât prin gradul de acidoză indus prin creșterea lactacidemiei se diminuează eliminarea renală a acidului uric. Din două sau mai multe tipuri de exerciții cu efecte comparabile se recomandă acelea care au mai puține contraindicații pentru eventualele complicații ale bolnavului. Pentru pacienții a căror obezitate este asociată, în afara hiperuricemiei, afecțiunilor cardiovasculare (hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică cronică), respiratorii (disfuncție respiratorie restrictivă sau obstructivă marcată) sau osteoarticulare, se recomandă activității fizice ușoare, în funcție de toleranța fiecărui bolnav. În nici un caz nu se renunță complet la efort, deoarece sedentarismul agravează toate afecțiunile asociate obezității.

Pentru această categorie de pacienți se indică mișcări simple de gimnastică, repetate progresiv până la atingerea unui anumit grad de antrenament fizic. În practica medicală, pentru reducerea excesului ponderal și implicit a hiperuricemiei, eventual asociate, se recomandă ca proceduri kinetoterapice mersul pe jos, gimnastica medicală, mersul pe bicicletă și alergările ușoare.

În afara scăderii în greutate, practicarea sistematică a mișcării împiedică instalarea eventualelor complicații legate de imobilizarea prelungită. Aceasta din urmă este dictată de unele afecțiuni asociate (boli cardiovasculare, respiratorii etc.), de atacuri de gută și de instalarea artropatiei urice cronice, cu interesarea articulațiilor piciorului, gleznei, genunchilor etc. Prin terapia energică a suferințelor ce limitează deplasarea pacientului și căpătarea unui grad de mobilizare, se trece în mod progresiv la efectuarea de exerciții fizice. În felul acesta se împiedică instalarea atrofiei musculare, osteoporozei (ce agravează suferința cauzată de artropatia urică cronică), trombemboliilor etc.

Scanned with OKEN Scanner

Cel de-al treilea obiectiv urmărit prin antrenamentul susținut este împiedicarea instalării hiperuricemiei de efort. Pentru persoanele sedentare, instituirea unei activități fizice bruște, intense și prelungite poate declanșa atacul de gută. Explicația este dată de creșterea uricemiei (cu 0,5—2,7 mg%), datorită scăderii cu 20% a uricuriei (prin acidoza secundară hiperlactacidemiei), reducerii volumului plasmatic cu 30% și instalării hemoconcentrației secundare, cât și — după părerea unor autori — producerii mai mari de acid uric.

Prin contrast, practicarea consecventă a mișcării fizice se însoțește atât de dispariția hiperuricemiei bruște de efort, cât și de reducerea celei de fond (se mărește uricuria, volumul plasmatic și se menține constantă producerea de acid uric). Astăzi, majoritatea terapeuților recomandă bolnavilor cu hiperuricemie efectuarea unui program zilnic de gimnastică dirijată medical și o plimbare zilnică pe jos timp de o oră. Sunt contraindicate mișcările grele, ridicarea și transportul de greutăți mari, alergările de viteză, săriturile, cățărările, exercițiile de rezistență.

Dintre exercițiile fizice recomandate în tratamentul gutei menționăm :

— stând cu mâinile pe șolduri, se execută aplecarea trunchiului cu ducerea mâinilor pe ceafă și revenirea în poziție inițială (se repetă de 10—15 ori, cu pauză) ;

— stând cu mâinile pe șolduri, se face fandarea înainte, pe piciorul stâng, cu ducerea brațelor în sus și apoi se face revenirea la poziția inițială (repetat de 5—6 ori cu fiecare picior) ;

— din poziția șezând, cu mingea la ceafă, se apleacă trunchiul înainte, expirând, apoi se revine, inspirând (se repetă de 10—12 ori) ;

— din poziția șezând se practică răsucirea trunchiului spre stânga, cu depărtarea picioarelor, se revine și se execută răsucirea spre dreapta (se repetă de 7—8 ori în fiecare parte) ;

— din poziția culcat pe spate, se execută pedalarea la bicicleta ergometrică, 2 reprize a câte 15—30 secunde fiecare, intercalate cu pauze de odihnă ;

— din culcat pe spate, se îndoaie și se întind alternativ genunchii prin alunecare cu tălpile pe sol (repetat de 10—15 ori) ;

— din culcat pe spate se realizează flexii-extensii și rotații ale pumnilor și gleznelor în toate sensurile ;

— mers pe vârfuri, alternând cu mers pe călcâie (5—7 pași), timp de un minut ;

— pedalare la bicicletă ergometrică 5 minute, cu viteza de 20—25 km/oră.

Din cele câteva exemple date, se constată că gradul de dificultate al exercițiilor este foarte redus, putând fi practicate de imensa majoritate a bolnavilor. Complexul de mișcări acționează asupra tuturor articulațiilor, menținând astfel o cât mai bună funcționalitate a aparatului locomotor, eventual afectată de artropatia urică.

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Administrarea medicației în formele neacutizate ale bolii se face când uricemia depășește 9 mg%. Unii autori recomandă ca, în situațiile în care există antecedente familiale de gută, recurgerea la medicație să

se facă când nivelul uricemiei este mai mare de 8 mg%. Tratamentul medicamentos urmărește scăderea sintezei de acid uric prin substanțe uricofrenatoare, eliminarea crescută a uraților cu substanțe uricozurice și degradarea acidului uric prin substanțe uricolitice.

MEDICAMENTE URICOINHIBITORII

Această categorie de medicamente se administrează atât în hiperproducția primară sau secundară de acid uric, cât și în guta însoțită de nefrolitiază uratică și/sau insuficiență renală. Dintre substanțele uricofrenatoare fac parte alopurinolul, tiopurinolul și acidul orotic.

Alopurinolul (Allopurinol, Allopurin, Burmadon, Lysuron, Miluril, Zyloprim, Zyloric) este un compus de sinteză analog hipoxantinei (precursor al acidului uric). Efectul său se datorește atât inhibiției competitive a xantinoxidazei prin medicamentul ca atare, cât și necompetitive — printr-un metabolit al acestuia (aloxantina).

Xantinoxidaza este enzima care transformă hipoxantina în xantină și pe aceasta în acid uric. Blocarea formării acestuia determină scăderea uricemiei cu 35%, ceea ce, în condiții cronice, favorizează dizolvarea cristalelor de urați din tofii gutoși. Eliminarea urinară a uraților scade și ea cu 30%. În schimb, în urină apar hipoxantina și xantina rămase nemetabolizate. Concentrația urinară relativ mică a fiecăruia din cei trei produși de deșeu purinic (acid uric, hipoxantină și xantină) și solubilitatea lor independentă diminuează mult riscul precipitării la nivelul rinichiului și căilor urinare.

Alopurinolul se absoarbe din intestin în proporție de 80%, realizând concentrația plasmatică maximă la 1/2—1 oră de la administrarea orală. Este metabolizat în cea mai mare parte în aloxantină. Aceasta, deși are o acțiune inhibitorie asupra xantinoxidazei mai slabă decât a alopurinolului, persistă mai îndelungat în organism.

Timpul de înjumătățire pentru alopurinol este de 2—3 ore, iar pentru aloxantină de 18—30 de ore. Alopurinolul se elimină neschimbat în proporție de 10—30% (cu atât mai mult cu cât dozele sunt mai mari).

Aloxantina se elimină în totalitate prin urină, dar mult mai lent, întrucât se reabsoarbe tubular în mod substanțial.

Alopurinolul se administrează în toate situațiile în care există o sinteză exagerată a acidului uric. Doza obișnuită este de 300 mg/zi, într-o singură priză, pe mâncate. Tratamentul se poate începe cu 100 mg/zi, crescând cu câte 100 mg săptămânal, până la doza dorită, astfel ca uricemia să fie adusă și menținută sub 5,5 mg/100 ml. Deoarece la începutul tratamentului cu alopurinol pot apare accese de gută sau frecvența acestora crește, este recomandabilă administrarea concomitentă de colchicină în doze mari, timp de câteva luni. La cei care nu suportă colchicina se prescrie Indometacin, câte 25 mg × 2 ori/zi.

O altă indicație importantă este cea cu privire la uricemiile provocate prin distrugerea celulară masivă în boala canceroasă (leucemii, limfoame etc.), mai ales când se aplică iradierea și/sau chimioterapia. Doza recomandată este de 200—600 mg/zi. Uneori, alopurinolul este necesar pentru combaterea hiperuricemiei produse de diureticele tiazidice.

Scanned with OKEN Scanner

Nivelul uricemiei scade după 3—4 zile de tratament, efectul fiind maxim după 2 săptămâni. În caz de insuficiență renală, uricemia scade mai lent, deoarece capacitatea de eliminare renală a acidului uric este diminuată.

În timpul administrării alopurinolului, este de dorit să se ingere cantități mari de lichide, astfel încât volumul urinei să fie menținut la 2—3 l/zi. Astfel se diminuează riscul precipitării xantinei.

La bolnavii gutoși, tratamentul prelungit determină dispariția tofilor și previne când este instituit în timp util apariția artritei cronice (uricemia trebuie adusă în jur de 4,5 mg%). De asemenea, scăzându-se eliminarea renală a acidului uric, se împiedică formarea calculilor uratici și dezvoltarea nefropatiei urice. Alopurinolul trebuie dozat cu atenție la cei cu insuficiență renală, din cauza riscului acumulării aloxantinei. Doza zilnică este de 100—200 mg, când clearence-ul creatininei este între 10 și 20 ml/min și de 100 mg, când clearence-ul este sub 10 ml/min.

Medicamentul este în general bine tolerat. Dintre reacțiile sale adverse, menționăm : epigastralgiile, greața, diareea (mai ales când se iau pe stomacul gol), erupțiile cutanate papuloeritematoase pruriginoase (impun oprirea tratamentului datorită posibilității dezvoltării unor reacții severe, ca dermatita exfoliativă, necroliza epidermică etc.). Nu se administrează în timpul sarcinii.

În folosirea alopurinolului trebuie avute în vedere o serie de interacțiuni medicamentoase. Când se administrează concomitent cu mercaptopurina sau azotioprina (chimioterapici), doza acestora trebuie scăzută la 1/3—1/4 din cea obișnuită. Acest lucru este necesar întrucât alopurinolul inhibând xantinoxidaza, diminuează procesul de bioinactivare a chimioterapicelor menționate. Pentru ciclofosfamidă, asocierea crește riscul depresiei medulare. Dozarea anticoagulantelor orale trebuie de asemenea controlată, deoarece alopurinolul le poate scădea metabolizarea.

Asocierea cu substanțele uricozurice (probenecid, benzbromaronă) mărește eliminarea urinară a aloxantinei, putându-se micșora eficacitatea uricoinhibitorului. De asemenea, nu se administrează concomitent cu preparate de fier, deoarece poate favoriza acumularea acestuia în ficat.

Tiopurinolul (Thiopurinal), spre deosebire de alopurinol, este un inhibitor slab al xantinoxidazei, având în schimb o puternică acțiune frenatoare asupra fosforibozil-amidotransferazei, ceea ce determină scăderea globală a sintezei purinelor. El își exercită acțiunea uricoinhibitorie numai după ce a fost metabolizat de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferează. În cazul deficitului acestei enzime (sindromul Lesch-Nyhan), medicamentul este inactiv.

Doza recomandată este de 200—400 mg/zi.

Ca reacții adverse menționăm erupții cutanate, intoleranță digestivă și pierderea reversibilă a senzației gustative. Ponderea sa în terapia hiperuricemiilor este mult mai mică, comparabilă cu cea alopurinolului.

Acidul orotic (Orotyl, Oroturic) împiedică formarea de acid inosinic, precursor al hipoxantinei. Are o eficacitate mai redusă decât alte inhibitorii, dar este bine tolerat și nu influențează nefavorabil funcția renală, motiv pentru care este utilizat în litiazele urice și în insuficiența renală.

Se administrează câte 3 g/zi sub formă de comprimate de 0,5 g (Orotyl) sau 3 linguriță/zi, sub formă de granule (Oroturic). Sub acest tratament, uricemia scade cu 20—25%.

Scanned with OKEN Scanner

Această categorie de medicamente scade uricemia, datorită creşterii eliminării urinare a acidului uric prin inhibiţia reabsorbţiei sale la nivelul tubului proximal. Ele sunt utile în majoritatea cazurilor de gută, când excreţia uratului este sub 750 mg în urina pe 24 de ore şi aparatul renal nu este afectat.

Uricozuricele se administrează iniţial în doze mai mici, pentru a evita excreţia unor cantităţi crescute de urați în căile urinare, precipitarea acestora şi instalarea anuriei. În acelaşi scop se consumă o cantitate de 2—3 l de apă în 24 de ore şi se alcalinizează urina cu 10—15 g de bicarbonat de sodiu/zi sau cu ederen 250 mg × 2—3/zi.

Uricozuricele pot antrena declanşarea unei crize de gută, mai ales la începutul tratamentului. Acest lucru a fost explicat prin faptul că uricozuricele scad cantitatea de acid uric legat de albuminele plasmatice, permiţând unei părţi mai mari din acesta de a fi eliberat şi a se depune intraarticular. De asemenea, prin scăderea uricemiei se favorizează degradarea depozitelor uratice şi dispersia lor în articulaţii (mecanism valabil şi pentru uricoinhibitori).

Mobilizarea progresivă a acidului uric din depozite de-a lungul tratamentului face ca acest incident să se rărească până la dispariţie.

Prevenirea instalării atacului de gută se face prin asocierea colchicinei în doză de 0,5—1,0 mg/zi, timp de câteva luni.

Probenecidul (Probenecide, Benemid, Benesop) este un derivat sulfonamidobenzoic capabil de a dubla cantitatea de urați eliminată prin urină. El îşi exercită acţiunea atât în mod direct cât şi prin metaboliţii săi hidroxilaţi care păstrează acţiunea uricozurică.

Tratamentul se începe cu 250—500 mg/zi, oral, doză care se creşte la interval de 2—4 săptămâni, până la normalizarea uricemiei. Doza de întreţinere necesară obişnuit este de 1,0—1,5 g/zi (fracţionată la mese). La nevoie se pot administra 2 g/zi. Probenecidul nu este indicat în stările de hiperuricemie datorate producerii în exces a acidului uric (cu hiperuricurii de peste 750 mg/zi), şi nici în hiperuricemiile secundare hemopatiilor, întrucât măresc riscul litogenezei urice. De asemenea, nu trebuie folosit atunci când rinichiul nu poate face faţă eliminării sporite de urați.

Nefropatia gutoasă, calculoza uratică şi atacul de gută reprezintă contraindicaţii.

Dintre reacţiile sale adverse, cele mai des întâlnite sunt fenomenele de iritaţie gastrointestinală, erupţiile cutanate, disfuncţia hepatică sau renală.

Întrebuinţarea probenecidului în contextul asocierii cu alte medicamente poate perturba acţiunea acestora şi/sau altera efectul său terapeutic. Astfel, uricozuricul scade eliminarea urinară a Metotrexatului (risc de toxicitate), Nitrofurantoinului (diminuează efectul antiinfecţios urinar) şi Indometacinului (risc de reactivare ulceroasă) etc. Acidul acetilsalicilic micşorează efectul uricozuric al probenecidului, asocierea fiind contraindicată.

Sulfinpirazona (Sulfinpyrazon, Anturan) este un metabolit activ al fenilbutazonei, cu acţiune antiinflamatorie slabă, dar uricozurică puternică. Acest din urmă efect este chiar mai energic decât în cazul pro-

benecidului. Menționăm că întrebuințarea unor doze mai mici ca cele recomandate inhibă excreția acidului uric, micșorându-i eliminarea.

Tratamentul se începe cu 50 mg, de 2 ori/zi, la mese, apoi se crește la intervale de o lună cu câte 100 mg, până la cel mult 400 mg/zi. Doza de întreținere obișnuită este de 100 mg × 2 ori/zi.

Dintre reacțiile adverse, cele mai frecvent întâlnite sunt fenomenele de iritație gastrointestinală (mergând până la sângerări sau chiar ulcer), erupții cutanate, afectare toxică hepatorenală (rară). Sarcina în primul trimestru, ulcerul gastrointestinal, alergia la derivații pirazolici, leziunile hepato-renale grave contraindică medicamentul.

Acțiunea uricozurică este anulată, ca și în cazul probenecidului, dacă se asociază Aspirină. De asemenea, administrarea concomitentă cu alte substanțe farmacologice impune prudență în utilizarea sau chiar evitarea combinațiilor. Astfel, asocierea cu antidiabeticele orale accentuează efectul hipoglicemiant, iar cu anticoagulantele cumarinice mărește riscul hemoragipar (sulfinpirazona este și antiagregant plachetar).

Benzbromarona (Benzbromarone, Azubromaron, Desuric, Exurate, Narcaricin, Normurat, Uricovac M) este un uricozuric puternic și de durată mare. Induce scăderea rapidă a uricemiei în medie cu 60%. Se administrează oral, în doză unică de 50—100 mg/zi. Ca și pentru celelalte uricozurice, trebuie menținută o diureză bogată și alcalină. Sarcina și insuficiența renală moderată reprezintă contraindicații. Nu se asociază cu acidul acetilsalicilic sau sulfinpirazonă (îi micșorează efectul), nici cu pirazinamida (împiedică efectul uricozuric).

Salicilații, respectiv acidul acetilsalicilic au acțiune uricozurică numai în doze mari, de 4—5 g/zi, ceea ce în general se tolerează greu. În doze mici pot declanșa crize de gută, prin împiedicarea eliminării renale a acidului uric. Dacă salicilații se administrează concomitent cu probenecidul sau cu sulfinpirazona, blochează acțiunea acestora.

MEDICAMENTE URICOLITICE

Această categorie de medicamente posedă capacitatea de a degrada acidul uric, înainte de a fi filtrat glomerular. Se utilizează în acest scop uratoxidaza sau uricaza, care transformă acidul uric în alantoină. Aceasta din urmă se elimină în cantități mari prin urină, fără a prezenta pericolul precipitării, din cauza marii sale solubilități. Uratoxidaza se prepară din *Aspergillus flavus*. Se administrează pe cale i.v. în doze de câte 1 000 u pe zi. Uricemia scade în primele 5 ore, efectul maxim fiind atins după aproximativ 20 de ore, când valoarea sa se reduce cu 40%. Diminuarea concentrației serice a acidului uric continuă în mod progresiv chiar după 48 de ore de la administrarea inițială. Se utilizează în hiperuricemiile severe, asociate insuficienței renale sau litiazei urice.

CONDUITA FARMACOTERAPICĂ

Tratamentul medicamentos al hiperuricemiilor cronice este nuanțat în funcție de forma de manifestare a bolii și de complicațiile acesteia.

În *hiperuricemiile asimptomatice,* dacă lipsesc antecedentele familiale, medicația se introduce când uricemia depășește

9 mg% . Prezența lor impune administrarea medicației începând de la uricemii mai mari de 8 mg%. În formele necomplicate ale bolii, determinarea uricozuriei pe 24 ore facilitează alegerea farmacoterapiei. Când valorile atinse sunt sub 750 mg/zi se întrebuințează uricozurice, iar când se depășesc 750 mg/zi (semnifică o producție urică crescută) se administrează uricoinhibitorii (în special alopurinol).

Alegerea dozelor se face, după cum se urmărește numai normalizarea uricemiei sau topirea depozitelor uratice în cazul existenței acestora.

În primul caz nu este necesar ca uricemia să fie scăzută sub 5,5 mg%, în timp ce în al doilea caz valoarea sa trebuie adusă la 4,5 mg%. Cel mai frecvent pentru atingerea acestor concentrații serice este suficientă monoterapia. În rare situații este nevoie de asocierea dintre un uricozuric și un uricoinhibitor. Se recomandă asocierea dintre benzbromaronă (20 mg) și alopurinol (100 mg), o dată până la de 3 ori/zi. Conduita terapeutică depinde și de intensitatea producției de acid uric. În formele severe, în afara combinației amintite, se poate recurge la asocierea dintre uratoxidază (1 000 u/zi) și sulfinpirazonă (200—300 mg/zi), în cură prelungită (se monitorizează uricemia și uricozuria).

Este de menționat încă o dată că în perioada inițială a tratamentului hipouricemiant (primele săptămâni sau luni) pot apare atacuri de gută, care pot fi parțial prevenite prin asocierea zilnică a 0,5—1,0 mg de Colchicină. Se recomandă ca medicația să fie administrată progresiv, până la atingerea dozei eficiente (când uricemia se normalizează).

Repetarea periodică a uricemiei permite ajustarea dozelor. Tratamentul hipouricemiant trebuie condus toată viața. Eficiența sa se apreciază după 6—12 luni. Dacă conduita terapeutică este corectă, accesele de gută dispar complet, tofii nu mai cresc, iar după 2—3 ani se reduc în volum și pot să dispară. Artropatia uratică se ameliorează, iar durerea și impotența funcțională dispar.

Hiperuricemiile complicate cu litiază urică beneficiază numai de uricolitice și uricoinhibitori. Se începe cu uratoxidază în doze de 1 000 u/zi, timp de 15—20 de zile, urmată de alopurinol pe cale orală în doze de 100—300 mg/zi. Se pot adăuga dizolvanții uratici (dietilenamina), concomitent cu un alcalinizant urinar (ex. bicarbonat de sodiu).

Hiperuricemiile complicate cu insuficiența renală beneficiază în primul rând de uricolitice, care reducând concentrația plasmatică a acidului uric, diminuează efortul de filtrare glomerulară.

Se administrează uratoxidază în doze de 1.000 u/zi, timp de 6—8 zile, după care se continuă cu alopurinol (100—300 mg/zi), timp îndelungat, până când uricemia ajunge la normal.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Intervenția operatorie rămâne ca un tratament de excepție, care se adresează suprainfecțiilor tofilor ulcerați, necesității de îmbunătățire a posibilității de compresiune și ușurării mișcărilor limitate de tofi volu-

minoși. Unii autori practică chiuretarea tofilor care jenează funcțional sau estetic, fără să mai aștepte anii necesari rezorbției prin tratament îndelungat. Această exereză are și avantajul eliminării unor mari cantități de acid uric din pool-ul existent în organism evitând totodată riscul mobilizării urice intraarticular.

CURA BALNEARĂ

Tratamentul balnear joacă un rol important atât în prevenirea instalării cât și în ameliorarea suferințelor osteoarticulare sau renale. Explicația este dată, pe de o parte de efectul hipouricemiant al unor ape minerale iar, pe de altă parte, de influența multiplă a metodelor balneației externe, termoterapiei locale (împachetării cu nămol, parafină, băi de lumină etc.) și a crenoterapiei asupra complicațiilor gutei.

Reducerea uricemiei cu ajutorul apelor minerale a fost pusă în evidență în România încă din primele decenii ale acestui secol. Cele mai eficiente s-au dovedit apele bicarbonatate, sulfuroase și clorurate. Cura cu ape bicarbonatate modifică concentrația plasmatică a acidului uric, ca urmare a creșterii eliminărilor urinare (apele Borsec, Broșteni, Vâlcele, Cașin — Iacobeni, Lipova), și a degradării acestuia la nivelul intestinului (apele de la slănic Moldova).

Menționăm însă că există izvoare alcaline care, datorită compoziției minerale particulare scad uricuria sub limitele fiziologice, fiind astfel contraindicate în gută (apele de la Malnaș, Poiana Negri).

Efecte benefice asupra hiperuricemiei au și apele sulfuroase de la Olănești (izvoarele 10 și 24), Căciulata 1 și Cozia 1, 2, 4, care măresc uricuria. Totodată, apa de la Cozia 4 intensifică activitatea uricolitică a florei microbiene intestinale.

Dintre apele minerale clorurate, cele care au dovedit proprietăți hipouricemiante remarcabile, menționăm pe cele de la Sângeorz (izvorul Hebe), Slănic Moldova (izvorul 3) și Stoiceni.

In afara efectelor metabolice menționate, cura internă cu ape minerale bicarbonatate și sulfuroase este utilă și în ameliorarea suferințelor cauzate de complicațiile cronice ale gutei. Astfel, apele alcaline, prin modificarea alcalinității mediului extracelular, intervin în solubilizarea uraților depuși în diverse țesuturi și organe. Datorită tendinței de precipitare a acidului uric în mediile acide și de resolubilizare a acestuia în mediile alcaline, apele bicarbonatate previn instalarea litiazei urice, iar în cazul constituirii ei, contribuie la diminuarea dimensiunilor sale. Apele sulfuroase, datorită capacității lor de a menține o densitate urinară scăzută, sunt indicate în tratamentul litiazei urice. Se recomandă în acest scop consumul a 300 ml, din 4 în 4 ore pe tot parcursul zilei, și la 6—7 ore în cursul nopții. Ele sunt întrebuințate și în terapia artropatiei gutoase.

Mecanismele prin care se reușește ameliorarea suferinței articulare sunt multiple. In primul rând, apele sulfuroase stimulează secreția endogenă a glucocorticoizilor, recunoscuți prin efectul lor antiinflamator. De asemenea, ele intervin în refacerea parțială a țesutului osos și cartilaginos, a căror concentrație în sulf, prin înaintarea în vârstă și prin

repetarea puseurilor evolutive ale gutei se reduce substanțial. Efectele sunt mai pronunțate dacă în paralel cu ingestia apelor sulfuroase se practică și îmbăierea în aceleași ape.

Pentru cei care nu tolerează băile sulfuroase sau consumul apelor minerale cu sulf, s-a încercat calea parenterală, prin injectarea acestor ape, preparate sub formă înfiolată din izvorul Neptun-2 de la Herculane.

Balneația externă, în afara celor câteva aspecte deja menționate, deține un rol terapeutic bine conturat în profilaxia și recuperarea complicațiilor gutei. Ea utilizează băile calde cu ape sulfuroase sau sărate, eventual carbogazoase la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare asociate.

Această metodă de tratament este capabilă să modifice anumite reacții la nivelul țesutului conjunctiv articular. Căile prin care se ajunge la aceste modificări sunt complexe, atât mecanismele nervoase, cât și cele umorale fiind implicate în conturarea efectului terapeutic. Se utilizează băile calde, îmbăierea făcându-se în apele sulfuroase, cloruro-sodice, oligometalice, acrototerme și băile de nămol.

Băile sulfuroase trebuie folosite cu prudență, întrucât prin activarea circulației capilare, pot exacerba uneori manifestările articulare. În acest caz se renunță la întrebuințarea lor, folosindu-se doar calea parenterală sau cura internă.

Apele clorurosodice, prin fenomene vasomotorii și modificarea osmolarității între diverse sectoare favorizează rezorbția inflamației din zonele interesate. Se întrebuințează îndeosebi băile sărate de la Sovata, Ocna Sibiului, Techirghiol, Amara, Ocna Mureșului, Ocnele Mari etc.

Apele oligometalice, acrototerme atât prin acțiunea lor rezorbtivă în procesele de inflamație cronică, cât și prin efectul sedativ, se dovedesc utile în calmarea manifestărilor articulare. La noi în țară se găsesc astfel de ape la Băile Felix, Băile 1 Mai, Moneasa.

Băile de nămol sunt folosite predominant sub forma împachetărilor sau a cataplasmelor locale. Prin excitarea mecanică a pielii, cu repercusiuni reflexe asupra tonusului muscular și nervos și prin absorbția cutanată a unor principii bioactive cu efect local, se constată îmbunătățirea funcționalității articulare interesate de gută.

În afara metodelor menționate în tratamentul complicațiilor articulare ale hiperuricemiei se mai utilizează împachetările cu parafină, helioterapia, dușurile subacvatice și masajul. Deosebit de eficient se dovedește hidrokinetoterapia în scopul recuperării funcțiilor motorii alterate de imobilizarea prelungită impusă de repetarea la intervale scurte a atacurilor de gută. De asemenea, helioterapia — prin utilizarea terapeutică a energiei radiante solare — se dovedește eficientă în îmbunătățirea activității funcționale a articulațiilor interesate de procesul inflamator cronic.

Menționăm că aplicarea excesivă a expunerii corpului la soare, imediat după un puseu acut sau subacut, duce la reactualizarea manifestărilor dureroase. De aceea, această procedură este bine a se face numai la recomandarea medicului.

In helioterapie trebuie respectate câteva reguli de care depinde reușita curei : expunerea la soare trebuie să cuprindă tot corpul, fără interpunerea unor pomezi ; durata și modul curei se face individualizat, în funcție de starea și reactivitatea bolnavului. Cea mai indicată este

expunerea corpului la razele solare dimineața, între orele 8—11, când căldura nu este excesiv de mare, iar cantitatea de raze ultraviolete este crescută. Eficacitatea metodei poate fi mărită prin combinarea cu gimnastica medicală.

TRATAMENTUL ATACULUI DE GUTĂ

Obiectivul tratamentului atacului de gută este întreruperea imediată a lanțului de fenomene care determină procesul inflamator articular și scăderea durerii. Mijloacele de care dispunem în această direcție sunt deosebit de eficace și au o acțiune promptă.

Repausul la pat este obligatoriu, fiind dictat de durerile insuportabile de la nivelul articulației interesate. În plus, orice încercare de deplasare solicită mecanic articulațiile membrelor inferioare (cel mai frecvent afectate), agravând procesul de inflamație. La aceasta se adaugă într-o măsură mai mică producția moderată de acid lactic (scade uricozuria) generată de efortul fizic. Repausul la pat se menține pe toată perioada atacului de gută. După încetarea crizei paroxistice, pe măsură ce se recapătă mobilitatea articulară a zonei interesate, se recomandă efectuarea unui program zilnic de gimnastică dirijată medical și o plimbare zilnică timp de o oră. Cu timpul, instituirea unui program de antrenament fizic susținut reduce uricemia de fond prin ameliorarea condițiilor de eliminare renală a uraților.

Regimul dietetic constă în asigurarea unei alimentații sărace în calorii (cca 1 800 cal/zi). În primele două zile, acesta se alcătuiește predominant din glucide : paste făinoase, orez, supe-creme de legume, piureuri preparate fără grăsime, legume fierte, soteuri, fructe coapte, piureuri de fructe, compoturi. Mâncărurilor nu li se adaugă sare și grăsime. Ca băuturi se pot folosi sucurile de fructe, apele minerale alcaline, laptele dulce degresat. Se consumă în jur de 2—3 l/zi, în scopul de a stimula diureza (și, implicit, uricozuria) și de a realiza o alcalinizare a urinei.

Tratamentul medicamentos cuprinde o gamă restrânsă de produse farmaceutice, dar extrem de eficiente. Medicamentul de elecție este reprezentat de Colchicină. Aceasta are efecte antiinflamatorii care se exercită prin mai multe mecanisme : reducerea migrării leucocitare spre focarul inflamator, micșorarea fagocitozei cristalelor de acid uric, deprimarea metabolismului polimorfonuclearelor din zona inflamată, reducerea producției locale de acid lactic și a tendinței de formare a cristalelor de acid uric (prin micșorarea precipitării uraților). Nu intervine în metabolismul acidului uric.

Ea se administrează pe cale orală sau intravenoasă. Eficacitatea sa este cu atât mai mare cu cât se introduce mai precoce în terapia accesului. Efectul său începe după 6—10 ore și devine complet după 12—48 de ore. Se recomandă ca doza inițială de Colchicină să fie de 1 mg, urmată de 0,5 mg la fiecare 2 ore, până la ameliorarea durerii sau la apariția semnelor de intoxicație (greață, diaree). Alți autori recomandă 4 mg în ziua întâi, 3 mg în ziua a doua și a treia, 2 mg în zilele a patra

Scanned with OKEN Scanner

și a cincea și 1 mg în zilele a șasea și a șaptea. Tulburările digestive se pot corecta prin utilizarea de bismut, tinctură de opiu, antispastice, antiemetice. Doza totală care poate fi administrată este de 6—8 mg/zi. Doza toxică rămâne constantă la același pacient, astfel încât la atacurile ulterioare ea poate fi evitată.

Eficacitatea clinică este remarcabilă și se manifestă la aproximativ 90% din bolnavi. Fenomenele articulare retrocedează progresiv, sub tratament susținut, într-o săptămână. În cazul utilizării căii intravenoase, atacul de gută este oprit, în general, după aproape 6 ore de la administrarea a 1,5—2,0 mg de colchicină diluată în 30 ml ser fiziologic (1 fiolă de colchicină conține 0,5 mg/ml). La nevoie, se poate repeta câte 1 mg la fiecare 4 ore, fără a depăși 4 mg doza totală. Trebuie evitată calea paravenoasă, din cauza acțiunii iritante (necroze, flebite). Calea i.v. se utilizează în cazurile grave, rebele sau cu intoleranță digestivă.

Pentru preîntâmpinarea atacului de gută, tratamentul se menține în funcție de toleranța individuală, cu doze variind între 0,5—1,5 mg/zi, administrate circa 12 luni de la ultimul atac. Ele trebuie reduse în insuficiența renală, hepatică sau în insuficiența cardiacă congestivă.

În atacul de gută, utilizarea colchicinei are două dezavantaje : efecte secundare digestive destul de intense și instalarea lentă a acțiunii acesteia.

Din aceste considerente, cu mai bune rezultate pot fi folosite Fenilbutazona, Indometacinul și Naproxenul. După unii autori, ele ar putea fi utilizate chiar înaintea colchicinei, din cauza perioadei mai scurte de intrare în acțiune. Totuși, sunt observații clinice care au arătat că în unele cazuri ale întrebuințării *fenilbutazonei,* în mod paradoxal, atacul de gută în loc să se amelioreze, se agravează. Explicația este dată de faptul că la începutul terapiei cu acest antiinflamator, o parte din acidul uric legat de albuminele plasmatice este eliberată și depusă în articulații, ceea ce accentuează intensitatea atacului.

Acest incident ar putea fi evitat prin administrarea concomitentă de colchicină. Fenilbutazona, în doze de 200 mg, de 3 ori pe zi, determină, de regulă, suprimarea rapidă a episodului acut. Poate fi administrată și sub formă de supozitoare 250 mg, de 3 ori pe zi sau pe cale i.m., în doze de 600 mg/zi. Ea este lipsită de efectele toxice ale colchicinei, dar poate precipita în anumite condiții hemoragiile digestive superioare.

Indometacinul este aproape la fel de eficace ca și Fenilbutazona. Se utilizează în doze de 25 mg, de 4 ori pe zi, putând interveni relativ frecvent efectele secundare cunoscute : cefalee, vertij, tulburări digestive etc.

Naproxenul se folosește în doză unică de 750 mg, urmat apoi de 250 mg, de 3 ori pe zi. Are aceeași eficacitate ca Fenilbutazona, dar toleranța digestivă este mai bună. Acțiunea Fenilbutazonei, Indometacinului Naproxenului nu este specifică pentru gută, ea datorându-se în general suprimării răspunsului inflamator. Dacă atacul de gută este foarte violent și rezistent la terapia precedentă, se dă ACTH i.m. sau i.v., în doze de 40—100 u/zi. După obținerea stimulării dorite, doza se reduce la 10—20 u.i., de 2—3 ori pe zi.

Terapia prelungită cu ACTH este contraindicată în gută. Dacă bolnavii au intoleranță la ACTH, se pot introduce preparate cortizonice injectabile intraarticular (hidrocortizon, supercortizol etc.). Corticoterapia

sistemică are efecte dăunătoare. Un aspect important al terapiei atacului de gută este oportunitatea folosirii de Probenecid (uricozuric) sau Alopurinol. În doze mici, acestea nu sunt eficace, iar în doze mari agravează simptomele (cresc eliberarea acidului uric legat de proteinele plasmatice și precipitarea acestuia în articulații).

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Terapia complicațiilor hiperuricemiilor se adresează litiazei urice, nefropatiei urice acute, nefropatiei urice cronice și artropatiei urice cronice.

LITIAZA URICĂ

Terapia litiazei urice implică luarea de măsuri medicale sau chirurgicale.

Tratamentul medical. *Regimul dietetic* este similar celui prezentat în cadrul terapiei de fond a hiperuricemiei.

Regimul hidric trebuie să asigure o diureză abundentă de cel puțin 2,5—3,0 l/zi. Scopul acesteia este de a angaja litiaza existentă spre căile urinare inferioare și a o elimina, de a limita creșterea ei în dimensiuni și de a reduce procesul infecțios urinar, eventual supraadăugat (infecția crește litogeneza). Se apreciază că pot fi mobilizați doar calculii cu diametrul sub 1 cm. Estimarea dimensiunilor acestora se face prin metode radiologice (radiografie simplă sau urografie) sau echografice. Pentru a se obține deplasarea calculilor renali, cantitatea de lichide consumate trebuie repartizată de-a lungul zilei pe mai multe prize, fiecare dintre acestea având în jur de 300—400 ml. Forțarea diurezei se face numai în afara colicilor renale, întrucât în caz contrar, prin destinderea bruscă a căilor urinare situate deasupra obstacolului se favorizează perpetuarea colicii. Obținerea unui debit urinar important se poate realiza utilizând și ceaiuri diuretice (din fructe de ienupăr, coada calului, cozi de cireșe, mătase de porumb), în cantitate de 2—3 l/zi. În afara efectului de mobilizare a calculozei urice, creșterea diurezei diminuează posibilitatea extinderii procesului infecțios urinar care coexistă de multe ori cu litiaza renală și pe care o întreține.

Acest lucru se obține prin mai multe mecanisme. În primul rând se antrenează în mediul exterior o mare parte a germenilor microbieni cantonați în căile urinare. Totodată, realizarea unui flux urinar frecvent și abundent împiedică ascensiunea germenilor spre căile urinare superioare, protejând în acest mod afectarea infecțioasă a rinichilor. Se apreciază că ascensiunea microbilor nu are loc dacă fluxul este mai mare de 25 ml/oră. În cura de diureză, indiferent de lichidele ingerate, fluxul urinar depășește de obicei 100 ml/oră. Prezența volumului urinar

crescut, deși diminuează concentrația urinară a medicației antiinfecțioase, nu constituie un impediment în lupta antimicrobiană, întrucât concentrația antibioticelor este suficientă pentru a împiedica multiplicarea germenilor.

Fără a reprezenta o terapie specifică, diureza abundentă este considerată, pentru motivele menționate, de un real folos în tratamentul litiazei urice.

Alcalinizarea urinei, alături de creșterea volumului urinar, reprezintă o necesitate terapeutică. Acest lucru este impus de observațiile practice. La un *p*H de 5,75, acidul uric (insolubil) și uratii (ușor solubili) sunt în cantități echivalente. La un *p*H de 6,4, proporția acidului uric insolubil scade la 10%, iar la un *p*H de 7,4 este doar de 2%. Obținerea durabilă a *p*H-ului urinar în jur de 7 permite dizolvarea calculilor de acid uric în câteva săptămâni. Pentru a realiza acest lucru dispunem de mai multe mijloace : ape minerale alcaline ; bicarbonat de sodiu 10—20 g/zi ; soluția buvabilă de T.H.A.M. (Alcaphor) ; soluția Eisenberg (40 g de acid citric, 60 g citrat de sodiu, 66 g citrat de potasiu, 6 g extract *aurantii* și sirop simplu până la 600 ml), din care se administrează 3—4 linguri/zi (în caz de pirozis se poate înlocui acidul citric cu bicarbonat de sodiu, iar în caz de HTA sau insuficiență cardiacă, citratul de sodiu se înlocuiește cu citratul de potasiu 80—100 g) ; sucul de lămâie ; uralyt-U (se dau 2 drajeuri, de 3 ori/zi sau 2,5 g granule dimineața, 2,5 g la prânz și 5 g seara) ; citrat de potasiu, de sodiu, de magneziu. (ultimul administrat profilactic, împiedică parțial cristalizarea nucleului litogenetic). Se pot da 100 g cristalizat de acid citric în doze de 3×3 g/zi și care este alcătuit din : Kalium citrat 43,3 g+Natrium citrat 86 g, acid citric 14,5 g. Prin alcalinizarea urinei, se dizolvă calculii de volum redus în câteva săptămâni, iar cei mai mari necesită continuarea terapiei timp de un an sau chiar mai mult.

Medicația folosită se adresează îndeosebi hiperuricemiei. Se folosesc doar substanțe uricoinhibitorii și/sau uricolitice. Uricozuricele sunt în general contraindicate, întrucât prin creșterea eliminării de acid uric pot accentua procesul de litogeneză. Unii autori acceptă totuși la uricurii de 100 mg/zi introducerea de benzbromaronă, sub strict control medical.

Exceptând aceste situații, tratamentul recomandat este cel început cu Uratoxidază 1 000 u/zi, timp de 20 de zile, și continuat cu Alopurinol 100—400 mg/zi. Se mai pot asocia dizolvanți urici de genul dietilendiamina.

Tratamentul chirurgical. Recurgerea la terapia chirurgicală se face când aplicarea metodelor de eliminare spontană a calculului dau rezultate negative, când coexistă infecții urinare rebele, când concrețiunile litiazice sunt voluminoase sau când obstrucția căilor urinare este severă.

Modalitățile de intervenție chirurgicală sunt foarte diverse. Menționăm doar tehnicile mai recent introduse și care se bucură de o largă acceptiune din partea medicilor și pacienților. Este vorba de litotriția și nefrolitotomia extracorporeală.

Scanned with OKEN Scanner

Nefropatia urică acută se constituie prin blocarea relativ bruscă a tubilor renali cu urați eliminați în cantități excesive. Când procesele patologice au o extindere mare se instalează insuficiența renală acută.

Tratamentul profilactic este de importanță fundamentală în prevenirea nefropatiei urice acute. Instituirea sa timpurie este deosebit de eficace. Se urmărește preîntâmpinarea eliminării unor cantități crescute de acid uric pe cale renală, folosind — ori de câte ori există pericolul apariției hiperuricemiei — terapia cu Alopurinol. De asemenea, se urmărește alcalinizarea urinei, pentru a împiedica precipitarea uraților eliminați în tubii renali. Alopurinolul se administrează în doze variabile, cuprinse între 200—400 mg/zi, în 2—4 prize.

Pentru alcalinizarea urinei se folosește bicarbonatul de sodiu, în doze de 2—4 g la fiecare 6 ore. Se controlează în permanență uricemia, care nu trebuie să depășească limitele fiziologice; *p*H-ul urinar este necesar a fi menținut la valori de peste 6, iar în cazurile ideale, chiar la peste 7. Dacă oliguria s-a instalat, utilizarea bicarbonatului se sistează (risc de hipervolemie, edem pulmonar și cerebral).

Tratamentul curativ. *Repausul la pat* se impune pe toată durata nefropatiei urice acute. Coexistența tulburărilor hidroelectrolitice împiedică în mare măsură mobilizarea bolnavului, datorită creării unei stări de astenie generală, obnubilare, somnolență, greață, senzație de vomă etc. O dată cu refacerea funcției renale, activitatea fizică este reluată treptat.

Regimul dietetic și hidric sunt esențiale în terapia nefropatiei urice acute. Dieta în insuficiența renală acută produsă prin hiperuricurie trebuie să fie hiperglucidică, hipoproteică, hipolipidică și să conțină cantități foarte mici de sodiu și potasiu. Necesarul minim de calorii este de 2 000 pe zi. Glucidele pot fi asigurate fie pe cale orală (dacă permite toleranța digestivă), fie pe cale parenterală (soluții hipertone de glucoză corectate cu insulină). Cantitatea lor zilnică trebuie să fie de cel puțin 300 g. Pe lângă aportul energetic, ele împiedică hipercatabolismul proteic endogen impus de necesitățile gluconeogenetice.

În acest scop se pot folosi mierea, dulceața, gelatinele, aluaturile preparate fără grăsime, orezul, fideaua, grișul, macaroanele, mămăliga, pâinea albă veche de o zi. Proteinele sunt furnizate îndeosebi din lapte și derivatele acestuia, în cantități de 0,35—0,40 g/kg corp. Sunt excluse brânzeturile grase și sărate. În cazul alimentației parenterale se pot folosi soluții de aminoacizi, cu condiția ca 45—50% din aceștia să fie aminoacizi esențiali sub forma L și să conțină și aminoacizi semiesențiali — histidină, alanină, prolină, arginină.

Cantitatea de grăsimi nu trebuie să depășească 50—60 g/zi. Sodiul este permis în cantități de până la 300 mg/zi, iar potasiul de până la 20 mEq/zi. Apa este administrată în așa fel încât să se realizeze un echilibru între pierderile zilnice renale și extrarenale și aportul hidric asociat celui de apă metabolică. Pierderile extrarenale sunt date îndeosebi de vomismente, cărora li se asociază cele datorate perspirației insensibile pulmonare și cutanate (aproximativ 800 ml/zi).

Apa endogenă poate crește de la 200—400 ml/zi la 700—800 ml/zi în prima fază a anuriei. Decizia asupra cantității de lichide consumate

Scanned with OKEN Scanner

se bazează pe estimările amintite, greutate corporală (nu se admite creşterea ponderală) şi natremie. Totuşi, este foarte greu a reduce aportul hidric sub 300 ml/zi. Dacă nici această restricţie nu este suficientă, se impune epuraţia extrarenală.

O dată cu instituirea precoce a hemodializei în nefropatia urică acută, aplicarea regimului dietetic şi a restricţiilor hidrice devine secundară. Se poate permite o alimentaţie mai liberă şi mai variată. Apariţia diurezei şi chiar a poliuriei în urma terapiei cu diuretice osmotice înlesneşte consumarea unor cantităţi mai mari de lichide.

Diureticele au eficienţă în fazele incipiente ale nefropatiei urice acute. Utilizarea lor energetică poate preveni sau debloca eventualele obstrucţii tubulare create de urati. În practica clinică se întrebuinţează îndeosebi Manitolul şi Furosemidul. Manitolul — soluţie 20%, se administrează în doză de 0,2—1,0 g/kg-corp. Dacă după 3—4 ore diureza nu creşte, se renunţă la tratament. Furosemidul se dă în cantităţi de 40—160 mg la 4—6 ore i.v. Dacă după primele administrări nu creşte diureza, înseamnă că utilitatea sa practică este nulă.

Medicaţia uricolitică. Aceasta îşi are o utilizare deosebit de mare în dizolvarea formelor de precipitare ale acidului uric. Se întrebuinţează uratoxidaza în doze de 1 000 u/zi, timp de 6—8 zile. Când uricemia a ajuns la normal, se continuă cu inhibitori ai sintezei de acid uric, de genul Alopurinolului, în doze prelungite, cuprinse între 100—300 mg/zi.

Epuraţia extrarenală reprezintă soluţia terapeutică imperioasă care se impune în cea mai mare parte a cazurilor cu nefropatie urică acută. Deşi unii bolnavi pot beneficia de tratamentul conservator, cei mai mulţi sunt nevoiţi să apeleze la hemodializă sau dializă peritoneală.

Metodele de epuraţie extrarenală trebuie realizate încă din stadiile timpurii ale nefropatiei urice acute. Ele sunt indicate când oligoanuria durează de mai mult de 3 zile, când există semne directe de uremie (greaţă, vărsături, contracţii musculare, convulsii, confuzie mentală), semne de supraîncărcare de volum (insuficienţă cardiacă, edem pulmonar, edem cerebral), ureea sangvină mai mare de 150 mg%, creatinemia depăşind 6—8 mg%, hiperpotasemia mai mare de 7 mg%.

Rezultatele acestei terapii sunt excelente, concomitent obţinându-se şi reducerea concentraţiei serice a acidului uric.

Tratamentul complicaţiilor. *Hiperpotasemia* se combate prin excluderea alimentelor bogate în potasiu, legume, fructe, sucuri de fructe; glucoză hipertonă 20%, tamponată cu 1 u de insulină la 2 g glucoză; gluconat de calciu sol. 10% 10—30 ml i.v., care antagonizează efectele toxice ale potasiului asupra inimii.

Hiperhidratarea se reduce prin restricţia severă de lichide şi sodiu; diareea osmotică cu 60—100 g sorbitol *per os* sau pe sonda gastrică; hemodializă cu ultrafiltrare.

Acidoza metabolică beneficiază, în primul rând, de hemodializă.

Convulsiile se tratează prin înlăturarea produşilor toxici de metabolism, a hiperhidratării şi a diselectrolitemiei cu ajutorul hemodializei. În faza iniţială se administrează Diazepam, 10—20 g i.v.

Scanned with OKEN Scanner

Insuficiența cardiacă se tratează prin Digitoxină (doar 10% se elimină renal, restul se metabolizează hepatic) și prin corecția hiperpotasemiei.

Complicațiile infecțioase sunt înlăturate prin antibioterapia fără nefrotoxicitate.

NEFROPATIA URICĂ CRONICĂ

Nefropatia urică cronică apare la 10—20% din bolnavii cu forme prelungite de hiperuricemie și este consecința precipitării cristalelor de urați la nivelul țesutului intestinal renal. Ea se corelează cu nivelul uricemiei și nu cu cel al uricuriei. Alterarea structurilor renale se face progresiv. Inițial se constată diminuarea capacității de concentrare a urinei și scăderea posibilității de reabsorbție a fosforului, apoi apariția proteinuriei, leucocituriei, acidozei hipercloremice, iar mai târziu a hipertensiunii arteriale și a insuficienței renale cronice.

Tratamentul nefropatiei gutoase are ca principal obiectiv reducerea hiperuricemiei și, implicit, scăderea depozitării interstițiale de acid uric. Terapia trebuie instituită cât mai precoce, întrucât leziunile renale o dată constituite, este puțin probabil să mai fie reversibile.

Regimul dietetic și hidric este cel prezentat în cadrul dietei hiperuricemiei asimptomatice. În cazul instalării insuficienței renale cronice, cantitatea de proteine admisă zilnic se calculează în funcție de ureea urinară eliminată în 24 de ore. Cantitatea de proteine permisă (g) $= \left(\frac{\text{uree urinară (g)}}{2} + 2\right) \times 6{,}25 +$ proteinuria/24 ore (g). De asemenea, se diminuează aportul de sare.

Tratamentul medicamentos trebuie să fie foarte energic, pentru ca împreună cu celelalte modalități terapeutice să normalizeze uricemia.

Pentru formele incipiente ale afectării renale se administrează inițial doar Alopurinol, în doze de 100—300 mg/zi. Acesta are și avantajul că poate înlocui aproape complet întrebuințarea de uricozurice, care măresc riscul litogenezei urice. Dacă leziunile parenchimatoase sunt mai severe, se introduce uratoxidoza, pentru a reduce rapid uricemia și a diminua efortul de filtrare glomerulară. Se administrează în doze de 1 000 u/zi, timp de o săptămână, perioadă în care, de regulă, uricemia se normalizează. Se continuă cu Alopurinol în cure prelungite de 100—200 mg/zi (necesarul zilnic poate diminua, dacă se agravează insuficiența renală).

Un rol important în terapia nefropatiei gutoase îl deține și tratamentul antihipertensiv, întrucât HTA poate fi severă și favoriza arterio- și arteriolosclerozа, agravând modificările renale. În combaterea HTA se contraindică însă diureticele (în special tiazidele) care pot crește concentrația plasmatică a acidului uric.

ARTROPATIA URICĂ CRONICĂ

Este de regulă sechela repetatelor atacuri de gută și se caracterizează prin deformări articulare însoțite de prezența tofilor gutoși periarticulari și de semne de bursită cronică. Ea se întâlnește la aproximativ 50%

din bolnavi, fiind în raport direct cu vechimea hiperuricemiei. Se datorează infiltrației uratice a cartilajului articular, distrugerii acestuia și prinderii ulterioare a sinovialei, extremităților osoase, tendoanelor, tecilor sinoviale și burselor. Dispoziția simetrică a deformărilor, ca și exacerbările inflamatorii care se pot suprapune evoluției, fac posibilă confundarea bolii cu poliartrita reumatoidă.

Tratamentul se adresează hiperuricemiei de fond și manifestărilor algice articulare.

Regimul dietetic și *hidric* este același ca cel prezentat în cadrul măsurilor igieno-dietetice ale hiperuricemiei asimptomatice. Un accent deosebit se pune pe aportul de vitamine din legume și fructe, dată fiind influența benefică a acestora asupra mobilității articulare și ameliorării simptomatologiei dureroase. Se urmărește satisfacerea necesarului de vitamine din complexul B, a vitaminelor C și E. La nevoie ele se pot suplimenta, utilizând complexe vitaminice și minerale de genul Supradyn-N, Vita-9 etc.

Gimnastica medicală se recomandă în perioadele de acalmie, în scopul menținerii unui grad cât mai mare de mobilitate articulară. Gradul de efort se adaptează pentru fiecare bolnav în parte.

Medicația utilizată urmărește normalizarea uricemiei și înlăturarea manifestărilor dureroase ale articulațiilor. Se administrează uricoinhibitorii de genul Alopurinolului în doze de 100—300 mg/zi și/sau uricozurici (Probenecid 0,5—2,0 g/zi, Benzbromaronă 40—80 mg/zi etc.). Ultimele trebuie evitate dacă bolnavul prezintă litiază urică sau nefropatie urică moderată sau severă. În formele grave, când uricemia se reduce cu greutate, se poate apela la folosirea de uratoxidază în doze de 1 000 u/zi. Înlăturarea durerilor articulare beneficiază de folosirea unor antiinflamatorii ca Fenilbutazona (200—400 mg/zi). Indometacinul (100 mg/zi), Naproxenul (750 mg/zi) sau acidul acetilsalicilic (3 g/zi). Nu se asociază acidul acetilsalicilic cu Fenilbutazona sau Indometacinul, întrucât diminuează efectul acestora din urmă. De asemenea, trebuie ținut seama de inhibarea acțiunii uricozurice a Probenecidului de către Aspirină, motiv pentru care se evită combinația.

Corticoterapia sistemică are efecte dăunătoare. Se pot folosi doar preparatele injectabile administrabile intraarticular.

Scanned with OKEN Scanner

ACIDOZA METABOLICĂ

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Acidoza metabolică reprezintă o scădere primară a bazelor tampon ale organismului care, în funcție de eficiența mecanismelor compensatorii, evoluează cu un *p*H sangvin nemodificat (acidoza metabolică compensată) sau cu un *p*H mai scăzut de 7,35 (acidoza metabolică decompensată).

Scăderea rezervei alcaline a organismului apare în diverse situații clinice (tabelul 1).

TABELUL 1

Etiologia acidozelor metabolice

Creșterea producției acide :
Cetoacidoze
Acidoza lactică
Intoxicații acide
1. salicilați
2. metanol
3. etilenglicol
4. clorură de amoniu
5. paraldehidă
6. acid clorhidric
7. lizină și arginină hidroclorică
Acidoza metabolică din alimentația parenterală
Transfuzii cu sânge conservat
Pierderea de baze :
Diaree prelungită
Fistule gastrointestinale sau pancreatice
Acidoze tubulare renale proximale
Ureterosigmoidostomie
Hipoaldosteronism
Tratament intensiv și prelungit cu colestiramină
Inhibitori ai anhidrazei carbonice
Scăderea eliminării renale de acizi :
Acidoză tubulară renală distală
Insuficiență renală acută sau cronică

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea concentraţiei plasmatice a corpilor cetonici se datoreşte amplificării conversiei hepatice a acizilor graşi liberi în cetoacizi (acidul beta-hidroxibutiric, acidul acetilacetic), fie prin accentuarea lipolizei şi furnizării ficatului a unor cantităţi crescute de acizi graşi liberi, fie prin conversia preferenţială a acestora în cetoacizi (în loc de trigliceride) din cauza carenţei de insulină. Condiţiile necesare cetogenezei sunt redate în tabelul 2.

TABELUL 2

Etiologia cetoacidozelor

Cauze fiziologice : — postul prelungit — efortul fizic — dieta hipoglucidică şi hiperlipidică
Cauze patologice : — diabet zaharat — vărsături incoercibile — stress-uri fizice — infecţii severe — stări febrile — hipertiroidie — cetoacidoză alcoolică

Cetoacidozele fiziologice apar când substratul energetic principal, reprezentat de glucoză, nu se găseşte în cantităţi suficiente. În aceste situaţii organismul recurge, pentru acoperirea a 60—80% din totalul nevoilor energetice, la oxidarea acizilor graşi liberi şi a corpilor cetonici. Arderea acestora permite evitarea catabolizării proteinelor musculaturii scheletice. Cetoacidozele fiziologice nu pot realiza acidoze metabolice marcate, întrucât prezenţa insulinei limitează atingerea unui grad avansat de cetogeneză.

Vărsăturile incoercibile, împiedicând alimentaţia normală şi asigurarea unor cantităţi suficiente de glucoză, favorizează catabolismul lipidic şi producerea de corpi cetonici. Acidoza este însă limitată prin pierderea, în paralel, de H^+.

Stressurile fizice (traumatisme, intervenţii chirurgicale, arsuri etc.) pot produce cetoacidoză atât prin scăderea aportului caloric, cât şi prin stimularea adrenergică a lipolizei.

Stările febrile, infecţiile severe şi hipertiroidia, induc mobilizarea acizilor graşi din depozite şi dirijarea transformării acestora predominant spre corpi cetonici. La acest lucru contribuie eliberarea consecutivă de glucocorticoizi, adrenalină, glucagon şi hormoni tiroidieni (în hipertiroidie), a căror acţiune împiedică efectul anticetogen al insulinei.

Cetoacidoza alcoolică se constituie prin creşterea concentraţiei plasmatice a lipemiei şi prin alterarea sistemului mitocondrial la nivel hepatic (este perturbată oxidarea acizilor graşi în ciclul Krebs).

Diabetul zaharat dezechilibrat metabolic reprezintă cea mai frecventă afecţiune care se însoţeşte de producerea unor cantităţi mari de cetoacizi. Explicaţia este carenţa de insulină ce dirijează conversia acizilor graşi predominant spre corpi cetonici, care participă la inducerea

acidozei metabolice atât direct, prin disocierea ionilor H^+, cât și indirect, prin antrenarea pierderilor renale de bicarbonați. Fiecare mEq/l de cetoacizi scade bicarbonatul plasmatic cu 1 mEq/l. Acidoza metabolică poate fi deosebit de severă culminând cu instalarea comei diabetice cetoacidozice.

Acidozele lactice apar când lactacidemia depășește cu mult nivelul maxim admis de 2 mEq/l și nu poate fi neutralizată eficient de bazele tampon. Creșterea acidului lactic se datorează fie supraproducției acestuia, fie diminuării utilizării sale, fie ambelor mecanisme. Situațiile clinice în care se constituie acidozele lactice sunt prezentate în tabelul 3.

TABELUL 3

Etiologia acidozelor lactice

Hipoxie tisulară evidentă :
Agresiuni acute însoțite de șoc
Anemie severă
Hipoxie severă
Insuficiență cardiacă congestivă
Fără hipoxie tisulară evidentă :
Diabet zaharat
Hepatopatii acute și ciroză hepatică
Insuficiență renală
Intoxicația alcoolică
Intoxicații medicamentoase
Leucemii

Hipoxia intervine în creșterea lactacidemiei prin utilizarea ca sursă energetică a glicolizei anaerobe. Întrucât excesul de acid piruvic nu poate fi metabolizat în ciclul Krebs, cea mai mare parte a acestuia este transformată în acid lactic. Pe această cale se obține și generarea de NAD, necesar perpetuării glicolizei.

Prăbușirea tensiunii arteriale, în cazul șocurilor septice, cardiogenice, hipovolemice, posttraumatice etc., realizează o importantă hipoxie hepatică, cu consecințe lezionale asupra hepatocitelor. Acestea, la rândul lor, perpetuează tendința de creștere a lactacidemiei întrucât se reduce capacitatea de metabolizare a acidului lactic de către ficat. În condiții de hipoxie, acesta nu numai că nu mai poate metaboliza lactatul produs în exces, dar el însuși devine o sursă generatoare de acid lactic.

Acidozele lactice, produse în afara hipoxiei tisulare evidente, apar îndeosebi prin scăderea capacității hepatice de a transforma acidul lactic în alți produși de metabolism (ciroze hepatice, blocarea gluconeogenezei în intoxicația etanolică sau medicamentoasă etc.).

În leucemii se constată creșterea producției de lactat de către celulele neoplazice.

Intoxicațiile acide constituie o cauză a reducerii severe a pH-ului sangvin.

Intoxicația cu clorură de amoniu generează acidoza metabolică datorită eliberării de HCl prin metabolizarea sa hepatică. Acidemia poate fi uneori pronunțată, ducând la scăderea *p*H-ului sangvin sub 7.

Intoxicația cu alcool metilic (chiar în doze mici) produce o acidoză profundă. Aceasta se instalează după o perioadă de latență de 12—18 ore. Scăderea HCO_3^- se datorează transformării metanolului în acid formic, la care se asociază mărirea lactacidemiei și cetonemiei.

Intoxicația cu etilenglicol, folosit ca antigel, este consecința scindării acestuia în acid oxalic, acid glicolic, acid glioxalic și formic. După 2—3 zile, prin blocajul renal cu acid oxalic, se adaugă acidemiei existente cea provocată de insuficienta eliminare a acizilor prin rinichi.

Intoxicația cu salicilați apare atunci când se ingeră cantități mari de acid acetilsalicilic. Din disocierea acestuia rezultă ionul salicilat care interferează cu metabolismul glucidic favorizând acumularea de acizi organici (acid lactic, acid piruvic, corpi cetonici etc.). Doza letală de acid acetilsalicilic la un adult este de 10—30 g.

Intoxicația cu paraldehidă (mai ales cu cea învechită de peste 2 luni) duce la acumularea de acizi organici (acid acetic, acid cloracetic etc.) și la constituirea acidozei metabolice.

Alimentația parenterală poate produce acidoza metabolică atât după administrarea soluțiilor de aminoacizi, cât și a celor de grăsimi sau glucide. Soluțiile de aminoacizi au un *p*H acid (între 4 și 5) și o aciditate titrabilă între 50—120 mEq/l. Această încărcare acidă este dată de conținutul bogat în aminoacizi sulfurați (metionină, cisteină) sau de excesul de aminoacizi cationici ca arginina, lizina și histidina (prin metabolizare eliberează H^+).

Hidrolizatele de cazeină cu conținut mare de HCl pot contribui la apariția acidozei metabolice hipercloremice.

Emulsiile de grăsimi, prin conținutul crescut în fosfolipide, prezintă un puternic potențial acidifiant, amplificat și de creșterea producției de corpi cetonici.

Soluția de fructoză reduce *p*H-ul sangvin prin mărirea lactacidemiei. Acest lucru se întâmplă dacă ritmul de perfuzare depășește 0,5 g/kg corp/oră.

Transfuzia de sânge conservat poate induce acidemia datorită prezenței conservantului (acidului citric) și eliberării de acizi organici din metabolismul elementelor figurate ale sângelui. La aceasta se adaugă reducerea concentrației intraeritrocitare a 2—3 difosfogliceratului care micșorând capacitatea de eliberare a O_2 favorizează glicoliza anaerobă și formarea de acid lactic.

Sindromul diareic prelungit și sever produce acidoză metabolică datorită faptului că toate secrețiile digestive elaborate sub nivelul stomacului sunt alcaline. Diareea obișnuită nu se însoțește de acidoza metabolică, întrucât producția renală de bicarbonat este suficient de mare pentru a acoperi pierderile. Această compensare este depășită în holeră sau dizenterie.

Fistulele gastrointestinale sau *pancreatice* produc acidoza metabolică prin pierderea secrețiilor respective la nivel cutanat (secrețiile intestinale conțin 80 mEq/l de bicarbonați, iar cele pancreatice 70—110 mEq/l).

Scanned with OKEN Scanner

Ureterosigmoidostomia este relativ frecvent urmată de apariția acidozei metabolice, atât sub influența secreției intestinale de HCO_3^- în schimbul reabsorbției Cl^- urinar, cât și prin creșterea hidrogenemiei, rezultată din reabsorbția colonică a NH_4^+ (de proveniență urinară sau intestinală, prin dismicrobism colonic). Apariția acidozei metabolice după ureterosigmoidostomie depinde de contactul urinei cu mucoasa intestinală o perioadă suficientă de timp pentru reabsorbția clorului. Evacuarea frecventă a colonului previne apariția acidozei metabolice.

Colestiramina (hipocolesterolemiant), utilizat în cantități mari și pe perioade de timp îndelungate, acționează ca o rășină schimbătoare de ioni care cedează Cl^- și captează HCO_3^- intestinal.

Hipercloremia se asociază reducerii bicarbonaților plasmatici.

Hipoaldosteronismul și *inhibitorii anhidrazei carbonice* (Ederen) reduc cantitatea de H^+ eliminată renal.

Acidoza tubulară renală primitivă proximală intervine în apariția acidozei metabolice prin scăderea pragului de resorbție a bicarbonaților. Acesta se fixează la anumite valori care permit menținerea HCO^- plasmatic la niveluri în jur de 15 mEq/l.

Scăderea eliminării renale de acizi se întâlnește îndeosebi în insuficiența renală acută sau cronică (avansată). Se împiedică pe această cale eliminarea încărcăturii acide obișnuite a organismului (1,0—1,5 mEq/kg corp/zi). Alterarea excreției ionilor de hidrogen se datorează scăderii filtrării acizilor titrabili (ca HPO_4^{2-} etc.), reducerii aprovizionării celulelor tubulare cu glutamină (principala sursă a NH_3) și lezării celulelor tubulare. Uneori se asociază și un grad de hipoaldosteronism prin diminuarea secreției de renină. În stadiile avansate ale IRC, concentrația plasmatică a HCO_3^- se stabilizează între 12—20 mEq/l, datorită tamponării H^+ de către carbonații eliberați din țesutul osos. Bolnavii cu nefrite interstițiale sau cu acidoză tubulară renală primitivă distală prezintă, de asemenea, incapacitatea de a elimina ionii de H^+. În afara formelor primitive, acidoza tubulară proximală sau distală poate avea un caracter secundar.

Răspunsul organismului în fața tendinței la acidemie este complex. El se manifestă prin intervenția tampon a bicarbonatului plasmatic, prin excreția urinară de H^+ (limitată însă până la atingerea unui *p*H urinar de 4,5), prin hiperventilația pulmonară (reducând PCO_2 crește *p*H-ul sangvin) și prin tamponarea celulară a H^+. În ultimul caz intervin proteinele și fosfații citoplasmatici care pot tampona aproape 60% din încărcătura acidă. În schimbul H^+ pătrunși în celule se produce efluxul de K^+, ceea ce explică creșterea kaliemiei cu 0,6 mEq/l pentru fiecare scădere cu 0,1 unități a *p*H-ului. Dacă aceste mecanisme compensatorii sunt depășite, se instalează acidoza metabolică.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice din acidoza metabolică au atât un caracter general, fiind întâlnite în majoritatea cazurilor de acidemie, cât și un caracter specific contextului în care a apărut boala.

Manifestări cardiovasculare. Bolnavii prezintă semne de insuficiență cardiacă congestivă (dispnee de efort, paloare, astenie marcată etc.),

semne de aritmogeneză (palpitații, inegalități ale amplitudinii pulsului etc.) și de scădere a tensiunii arteriale (tendință la lipotimie, iar în cazurile severe — starea de șoc). Scăderea forței de contracție a miocardului explică perpetuarea șocului indus în acidozele metabolice grave. O parte din cazurile fatale sunt datorate apariției tahicardiei sau fibrilației ventriculare, care se pot instala ori de câte ori *p*H-ul sangvin este mai mic de 7,10—7,15.

Manifestări neurologice. În funcție de gravitatea acidozei se constată starea de letargie, obnubilare, convulsii, pierderea parțială sau totală a stării de conștiență, reducerea până la abolire a reflexelor osteotendinoase, diminuarea reflexului cornean, midriază și, în fazele avansate, coma profundă. Un aspect particular este întâlnit în coma diabetică, care îmbracă un aspect vigil o perioadă destul de îndelungată înainte de a trece înspre coma cu caracter ireversibil.

Manifestări osoase. Se întâlnesc mai ales în acidoza metabolică cronică. Ele sunt exprimate prin decalcifierea țesutului osos, osteomalacie, rahitism, întârzierea în creștere, dureri difuze osoase predominant articulare, tendință la fracturi spontane.

Manifestări respiratorii. Reflectă tendința de compensare respiratorie a acidozei metabolice.

Bolnavii prezintă tahipnee, sau succesiuni de inspirații și expirații de durată și amplitudine egale, separate de pauze scurte (respirație de tip Küssmaul). Aceasta din urmă apare când *p*H-ul scade sub 7,20, fiind maximă la *p*H-ul de 7,10. În acidozele extreme (*p*H sub 6,90) intensitatea respirației scade până la dispariția actului de ventilație. O dată cu revenirea spre normal a *p*H-ului (în urma intervenției terapeutice) amploarea respirației crește progresiv, pentru a reveni la normal când *p*H-ul depășește 7,30. Persistența hiperventilației după normalizarea *p*H-ului sangvin din lichidul cefalorahidian presupune fie menținerea scăzută a *p*H-ului intracelular, fie alterarea centrilor respiratori.

Manifestări digestive. Bolnavii acuză grețuri, vărsături, senzație de balonare, încetinirea tranzitului intestinal și dureri abdominale difuze ce pot mima uneori un abdomen acut. Aceste manifestări sunt datorate hipotoniei musculaturii intestinale și iritației digestive produse de creșterea acidemiei.

Manifestări clinice particulare. Sunt specifice contextului clinic în care apare acidoza metabolică. În *cetoacidoza diabetică*, bolnavii prezintă, în plus față de manifestările prezentate, poliurie și polidipsie, scădere ponderală, mirosul de acetonă al expirului, tegumente și mucoase uscate, globii oculari hipotoni, nasul subțire, aspectul general emaciat. În *lactacidemii* predomină, în perioada de constituire, astenia marcată și opresiunea precordială, pentru ca în perioada de stare a acidozei metabolice să se ajungă până la coma profundă (80% din cazuri) prin prăbușirea tensiunii arteriale. În *intoxicația cu etilenglicol* (doze mari) apar convulsii, comă și moarte rapidă. Dozele moderate produc, la 12—24 ore de la ingestie, edem pulmonar. După 2—3 zile apar colici renale, oligoanurie și uremie. În *intoxicația cu salicilați* bolnavii prezintă, în plus față de manifestările comune acidozei metabolice, hipotermie, dureri musculare, acufene, polipnee amplă (fără halenă acetonemică), crize tetaniforme. *În acidozele tubulare renale*, semnul cel mai frecvent și care poate rămâne mult timp izolat este întârzierea în creștere. Aceasta realizează, în cazurile cele mai bine exprimate, un nanism armonios.

Scanned with OKEN Scanner

PROFILAXIE

Prevenirea instalării acidozei metabolice se poate realiza înlăturând (în limitele posibilităților) factorii implicați în creșterea producției acide și/sau pierderea de substanțe bazice. Acest lucru implică terapia corectă a diabetului zaharat evitându-se episoadele de decompensare metabolică cetoacidozică, tratarea eficientă a afecțiunilor care pot duce la hipoxie tisulară și implicit la acidoză lactică (insuficiență cardiacă congestivă, anemii etc.), evitarea intoxicațiilor acide (vezi tabelul 1), terapia energică a fazelor incipiente a insuficienței renale acute în scopul menținerii unei diureze capabile să elimine produși de metabolism acizi (în caz de insucces se recurge la hemodializă), evitarea intoxicației alcoolice, terapia energică a vărsăturilor incoercibile, antibioterapia corectă a infecțiilor severe, împiedicarea tendințelor la colaps, administrarea colestiraminei doar pe perioade scurte de timp înlocuind-o cu alți agenți farmacologici hipolipemianți, întreruperea utilizării inhibitorilor anhidrazei carbonice la persoanele care prezintă și alți factori favorizanți acidifianți plasmatici, tratamentul dietetic și medicamentos al diareilor prelungite etc.

TRATAMENTUL ACIDOZEI METABOLICE

TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Repausul la pat. Aceasta se impune pe toată perioada acută a acidozei. După normalizarea parametrilor acidobazici, se recomandă evitarea eforturilor fizice intense, întrucât deficitul de potasiu al organismului nefiind pe deplin compensat, pot apărea aritmii cardiace grave. Activitatea fizică trebuie reluată treptat, căutându-se a se preveni suprasolicitările în cazurile care evoluează cu acidoză cronică (IRC, acidoză tubulară proximală și distală etc.).

Regimul alimentar și hidric. *Regimul dietetic* constă în diminuarea alimentelor care pot furniza cantități importante de H^+. Se interzic, în perioada acută și sunt de evitat, în formele cronice de acidoză metabolică, carnea (bogată în aminoacizi sulfurați și fosfolipide) și ouăle (bogate în fosfolipide). Sunt de preferat proteinele provenite din lapte și derivate, care aduc, o dată cu alimentul respectiv, și valențe alcaline. Aportul crescut de legume și zarzavaturi, deși asigură cantități importante de valențe alcaline, aduce concentrații ridicate de potasiu (risc de hiperpotasemie). De asemenea, acestea nu pot fi tolerate în unele afecțiuni care pot declanșa acidoza metabolică (diareea, fistulele digestive etc.). Legumele și zarzavaturile sunt recomandate a fi consumate în cantități suficiente (în funcție de toleranța individuală) după normalizarea parametrilor acidobazici și înlăturarea afecțiunii cauzale a acidozei, în scopul normalizării capitalului potasic.

Scanned with OKEN Scanner

Aportul hidric este limitat doar când funcția de filtrare glomerulară este afectată. În restul cazurilor pot fi consumați 3—4 l de lichide pe zi sau chiar mai mult, întrucât, pe de o parte, reduc temporar stările de deshidratare (exemplu : cetoacidozele diabetice moderate), iar pe de altă parte, antrenează, prin diureza creată, cantități suplimentare de H^+.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Terapia cetoacidozelor și a acidozei lactice este prezentată în capitolele respective. Cetoacidozele nediabetice dispar rapid printr-un aport alimentar adecvat (ex. acidocetozele după post alimentar) sau prin înlăturarea factorului cetogenic (consum de alcool, stress, febră etc.). În acidozele metabolice produse prin pierderi digestive de baze, întreruperea acestora, prin tratamentul etiologic al dizenteriei sau holerei duce rapid la corectarea tulburării acidobazice existente. Acidozele metabolice secundare intoxicațiilor chimice beneficiază de tratamentul specific al fiecărui agent în parte. Astfel, pentru etilenglicol și metanol se folosește alcoolul etilic. Administrat oral, sub formă de alcool pur în cantități de 0,75 ml/kg corp sau i.v., în perfuzie continuă cu etanol 5% în soluție bicarbonată 14‰ (sau ser fiziologic) până la doza totală de 2—3 l soluție etanolică 5%, alcoolul etilic acționează competitiv cu metanolul și etilenglicolul și împiedică transformarea acestora în produși toxici de metabolism. Terapia intoxicației cu salicilați beneficiază de provocarea vărsăturilor și a spălăturii gastrice, diureza osmotică alcalinizantă, combaterea acidozei (cu soluție THAM sau bicarbonat de sodiu), reechilibrarea hidroelectrolitică (îndeosebi a K^+), suprimarea convulsiilor (gluconat de calciu 10 ml din soluția 10% de fiecare litru de soluție perfuzată), iar în cazurile extreme, dializa extrarenală. La pacienții cu acidoză tubulară renală distală, incapacitatea de eliminare a H^+ poate fi neutralizată prin administrarea a 0,3—0,5 mEq/kg corp și pe zi de bicarbonat de sodiu. Acest lucru pare a fi necesar mai ales la tinerii aflați în perioada de creștere, când acidoza influențează negativ dezvoltarea somatică normală. La persoanele mature, ținând seama de caracterul cronic al acidozei, se recomandă, de unii autori, a se interveni terapeutic doar când rezerva alcalină se reduce sub 12 mEq/l, când hiperkaliemia este crescută și persistentă sau când bolnavul acuză astenie marcată sau dispnee. Întrucât la acești bolnavi bicarbonatul plasmatic este de regulă cuprins între 12—20 mEq/l (prin tamponarea H^+ de către carbonatul eliberat de țesutul osos), la care se adaugă buna compensare respiratorie a acidozei, *p*H-ul are o valoare aproximativă de 7,30 și nu expune pacientul nici unui pericol. În plus creșterea *p*H-ului în prezența hipocalcemiei poate precipita apariția tetaniei. La bolnavii cu acidoză tubulară renală proximală, creșterea bicarbonatemiei este mai dificil de obținut, întrucât prin administrarea de HCO_3^- depășirea capacității de resorbție renală scăzută se însoțește de eliminarea HCO_3^- în urină. De aceea cantitățile de bicarbonat sunt mari, atingând 10—15 mEq/kg corp și pe zi. Întrebuințarea dietelor hiposodate și a tiazidelor cu reducerea consecutivă a fluidelor extracelulare cresc pragul renal al resorbției bicarbonatului. Multe tubulopatii proximale prezintă o tendință de regresiune spontană.

Scanned with OKEN Scanner

Scopul inițial al tratamentului este de a crește *p*H-ul sangvin peste 7,20. În felul acesta se reduce drastic incidența aritmiilor cardiace fatale și se restabilește răspunsul tonogen al miocărdului la acțiunea catecolaminelor (se previne instalarea insuficienței cardiace). Acest lucru se obține prin alcalinizarea fluidelor organismului. Se utilizează fie soluții cu proprietăți bazice, fie alte mijloace care permit refacerea bicarbonatemiei normale a organismului. Soluțiile alcaline sunt întrebuințate mai ales în acidozele metabolice acute. Cele mai des folosite sunt bicarbonatul de sodiu, lactatul de sodiu, THAM-ul și serurile alcaline (A_1, A_2, A_3).

Bicarbonatul de sodiu prezintă avantajul, față de celelalte alcaline, că intră în acțiune direct, fără a mai fi metabolizat. Aprecierea cantității care poate fi administrată se face după următoarele formule: $mEq/l = \frac{\text{greutatea (kg)} \times \text{deficitul de baze (mEq)}}{3}$ sau $mEq = \text{deficit global de baze} \times 84{,}02$. Aceste estimări sunt pur orientative, întrucât nu țin seama de producția continuă de acizi (spre exemplu, în acidoza lactică). De aceea se impune ca, de-a lungul alcalinizării să se dozeze în mod repetat bicarbonatul plasmatic. Cantitatea de bicarbonat utilizată pentru ridicarea *p*H-ului cu 0,10 unități este cu atât mai mare cu cât mai mare cu cât această diferență se face între valori mai scăzute ale *p*H-ului. Astfel, între 7,30 și 7,40 trebuie neutralizați doar 10 nEq/l H^+, pe când între 6,80 și 6,70 trebuie neutralizați 42 nEq/l H^+. Așa se explică de ce, în practică, ridicarea *p*H-ului este foarte dificilă la valorile sale foarte mici (<7). În schimb, administrarea de alcaline la valori ale *p*H-ului mai mari de 7,30 poate duce la alcaloză metabolică. Bicarbonatul de sodiu se folosește fie pe cale orală, în doze de 8—10 g/zi, fie i.v., sub formă de soluție 14‰ (167 mEq Na^+ + 167 mEq HCO_3^-), în doze variind între 100—300 ml/zi. Inițial se produce o creștere rapidă a bicarbonatemiei, care se reduce în următoarele 15 minute dacă nu este continuă administrarea de alcaline. Acest lucru se datorează difuziunii HCO_3^- în întreg spațiul extracelular. Peste încă 2—4 ore are loc o și mai evidentă scădere a bicarbonatemiei prin tamponarea unei părți din acidoza intracelulară.

Lactatul de sodiu acționează prin metabolizarea anionului lactat, ceea ce duce la formarea de bicarbonat în cantități echivalente. Eficiența sa în terapeutică este mai redusă decât a bicarbonatului de sodiu, deoarece acidoza împiedică metabolizarea rapidă a lactatului. El se administrează în doze de 2—4 g/zi sau i.v., sub forma soluției molare de lactat de sodiu. Folosirea sa este contraindicată la hepatici, întrucât poate mări lactacidemia.

THAM-ul acționează ca bază aminată care reacționează cu apa pentru a forma THAM-H^+ și OH^-. Ionul hidroxil se combină cu CO_2 produs în organism rezultând HCO_3^-. Hidroliza THAM-ului depinde de *p*H-ul mediului. La un *p*H de 6,90, 1 l THAM 0,3 M corespunde la 270 mEq HCO_3^- și numai la 210 mEq pentru *p*H-ul de 7,40. De asemenea, spațiul de difuziune al THAM-ului este mai mare decât al bicarbonatului (55% din greutatea corporală, respectiv 33%). La molaritate egală, puterea alcalinizantă a THAM-ului este mai mică decât a bicarbonatului. Totodată alcalinizarea intracelulară este mai marcată cu THAM decât cu

Scanned with OKEN Scanner

celelalte soluții tampon. Dacă funcția renală este bună, nu există riscul acumulării sale în organism. Un avantaj cert al soluției THAM constă în conținutul mic de sodiu (29 mEq/l), ceea ce-l face foarte util în acidozele hipernatremice. Dezavantajele utilizării sale constau în deprinderea respirației și în inducerea unei hiperosmolarități (deși nu aduce Na^+) prin cationul THAM-H^+ (mai ales în condițiile scăderii filtrării glomerulare). Se apreciază că necesarul de THAM ar fi reprezentat de 8,3 ml/kg-corp. În general, se utilizează între 250—750 ml/zi, în perfuzie lentă i.v. În prima oră se folosesc în jur de 250 ml, dozele fiind ulterior reduse, în funcție de necesități. THAM-ul poate fi administrat și *per os*, în poțiune care conține 20% THAM, în doză de 6—10 g.

Serurile alcaline folosite în terapia acidozei metabolice, sunt de 3 tipuri : serul hiperton A_1, serul izoton A_2 și serul hipoton A_3. Serul alcalin hipertonic (A_1) are compoziția de 10 g NaCl + 5 g Na_2CO_3 cristalizat în 10 molecule de apă + apă distilată *q.s. ad* 1 000. Osmolaritatea sa este de 395 mOsm/l. Serul alcalin izoton (A_2) este compus din 7,5 g NaCl + 5 g Na_2CO_3 cristalizat cu 10 molecule de apă + apă distilată *q.s. ad* 1 000 ml cu osmolaritatea de 309 mOsm/l. Serul alcalin hipoton (A_3) este alcătuit din 5 g NaCl + 5 g Na_2CO_3 cristalizat cu 10 molecule de apă + apă distilată *q.s. ad* 1 000 ml și are o osmolaritate de 222 mOsm/l. Folosirea acestor seruri are avantajul că nu produce o alcalinizare brutală, așa cum se întâmpla la utilizarea bicarbonatului de sodiu. Indiferent de tipul de soluție alcalină folosit, aprecierea eficacității tratamentului se face prin măsurarea *p*H-ului sangvin, a rezervei alcaline și a *p*H-ului urinar (ultimul trebuie să atingă valori de 7,0—7,5).

Terapia alcalină folosită nerațional poate determina mai multe accidente. Astfel, majoritatea soluțiilor prezentate, cu excepția THAM și A_3 asigură un aport important de Na^+, care mărește volemia. Aceasta se realizează nu atât prin conținutul hidric al soluției, cât prin creșterea osmolarității plasmatice și atragerea unor cantități de lichide din sectorul celular. În condițiile în care acidoza alterează forța de contracție a miocardului, supraîncărcarea volemică poate declanșa, în cazul unei cardiopatii preexistente, un edem pulmonar acut. Creșterea rapidă a *p*H-ului prin scăderea fracțiunii ionizate a calciului, poate declanșa — mai ales în prezența unei hipocalcemii preexistente — crize de tetanie. De asemenea, alcalinizarea brutală este responsabilă de pătrunderea potasiului în celule, reducerea kaliemiei și declanșarea unor aritmii cardiace grave sau a paraliziilor musculare. Totodată se favorizează apariția edemului cerebral, întrucât creșterea în scurt timp a bicarbonatului plasmatic nu se însoțește de o alcalinizare identică a țesutului nervos aflat dincolo de bariera hematoencefalică. Datorită difuziunii mai lente a HCO_3^-, comparativ cu CO_2, prin această barieră se produce acidoza localizată a sistemului nervos central, vasodilatația cerebrală, creșterea permeabilității capilare și traversarea interstițială a fluidului plasmatic în spațiul ocupat de calota craniană. Un alt efect negativ al alcalinizării rapide îl reprezintă favorizarea acidozei lactice. Aceasta apare datorită reducerii, de către acidemie, a 2,3-difosfogliceratului, a cărui concentrație normală înlesnea cedarea O_2 de către oxihemoglobină. Întrucât acidemia rămânea singurul stimul al eliberării O_2 către țesuturi, scăderea sa bruscă nu lasă timp suficient refacerii concentrației normale de 2,3-di-

Scanned with OKEN Scanner

fosfoglicerat, și duce la instalarea hipoxiei tisulare, la creșterea metabolismului anaerobic și la mărirea producției de acid lactic.

Alcalinizarea fluidelor organismului se poate obține și fără administrarea de soluții cu proprietăți bazice doar pentru formele incipiente ale acidozelor lactice și cetoacidozelor. Explicația este dată de faptul că anionii de lactat și beta-hidroxibutirat pot fi metabolizați spre HCO_3^-. Astfel, în cetoacidoze, administrarea de insulină cu acțiune rapidă realizează, pe lângă blocarea cetogenezei și regenerarea HCO_3^- (efectul începe la 1 oră de la injectarea insulinei). De aceea, în formele ușoare ale decompensării cetoacidozice a diabetului zaharat, suplimentarea dozelor de insulină și rehidratarea bolnavului se dovedesc eficiente în restabilirea echilibrului acidobazic. În cazul acidozelor lactice secundare stărilor șocogene, redresarea precoce a tensiunii arteriale și restabilirea gradului de perfuzie tisulară, prin normalizarea oxigenării locale, permit metabolizarea unei părți din lactat înspre HCO_3^-. Dacă restabilirea perfuziei tisulare nu poate fi atinsă imediat, se administrează, până la normalizarea tensiunii arteriale, bicarbonat de sodiu, în scopul de a menține *p*H-ul sangvin la valori cuprinse între 7,20—7,25 (sub aceste valori se poate altera contractilitatea miocardică, iar peste, se accentuează acidoza tisulară prin creșterea afinității O_2 pentru hemoglobină). O dată cu obținerea oxigenării adecvate a sectorului celular scade producția de lactat și se reface treptat bicarbonatemia, rezultate ce nu pot fi obținute în acidozele lactice care evoluează în condiții de normotensiune, întrucât mecanismul declanșării producției lactice rămâne, în parte, neelucidat.

Epurația extrarenală prin intermediul rinichiului artificial constituie măsura terapeutică cea mai eficientă și sigură a acidozei metabolice, mai ales în cursul insuficienței renale, deoarece soluțiile alcaline administrate în oligoanurie cresc gradul de hiperhidratare și supraîncărcare volemică. Aceasta este rațiunea principală pentru care se apelează, în astfel de cazuri, la dializa extrarenală.

O echilibrare corectă acidobazică trebuie făcută paralel cu acoperirea deficitului hidric și electrolitic existent. Chiar și în absența alcalinizării, restabilirea parametrilor hemodinamici și a funcției renale, asociată cu blocarea acidogenezei, duc rapid la normalizarea rezervei alcaline și a *p*H-ului sangvin, fapt datorat marii capacități a rinichiului de a produce HCO_3^- atunci când condițiile metabolice și hemodinamice îi permit o funcționalitate normală. Un aspect important al echilibrării bolnavilor cu acidoza metabolică îl reprezintă restabilirea rezervelor de potasiu ale organismului. Kaliemia este un indicator extrem de important, a cărui urmărire — alături de revenirea forței musculare și normalizarea modificărilor ECG — permite evaluarea refacerii potențialului biologic al individului. Administrarea K^+ trebuie făcută ori de câte ori *p*H-ul are tendința să scadă sub 7, iar kaliemia se găsește în jur de 3 mEq/l. Dacă acest lucru nu se realizează, creșterea *p*H-ului sangvin poate fi însoțită de prăbușirea kaliemiei la 1 mEq/l sau chiar mai puțin, ceea ce antrenează paralizii musculare sau aritmii cardiace grave. Prevenirea acestor accidente poate fi făcută prin administrarea a 2—3 g KCl/oră, din soluția de KCl 200 g/l (1 g KCl conținut în 5 ml), în perfuzie lentă.

Scanned with OKEN Scanner

ACIDOZA RESPIRATORIE

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Acidoza respiratorie reprezintă o creștere a cantității de CO_2 dizolvat în plasmă, ce realizează în sângele arterial o presiune parțială de peste 40 mm Hg asociată cu o mărire a bicarbonaților serici de peste 24 mEq/l, și care poate evolua cu un *p*H normal, când creșterea compensatorie a bicarbonaților reușește să normalizeze concentrația serică a H^+ (acidoza respiratorie decompensată), sau cu un *p*H sangvin scăzut (acidoza respiratorie decompensată), în ambele situații existând un grad variabil de hipoxemie.

Acidoza respiratorie se întâlnește în bolile care induc o hipoventilație alveolară (tabelul 1).

TABELUL 1

Etiologia hipoventilației pulmonare

Afecțiuni pulmonare : a) bronhopneumopatie cronică obstructivă — bronșită cronică — emfizem pulmonar — astm bronșic b) boli pulmonare restrictive — pneumonii interstițiale — sarcoidoză — sclerodermie — pahipleurite întinse — fibroze pulmonare
Scăderea forței musculaturii respiratorii : — miastenia gravis — disfuncție diafragmatică — miotonie atropinică — paralizie periodică familiară — scleroză laterală amiotrofică — poliomielită — nevrite periferice — poliradiculonevrită Guillain-Barré

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 1 (continuare)

Afecțiuni ale cutiei toracice : — cifoscolioză — spondilită anchilopoetică — obezitate excesivă (sindromul Pickwick) — pneumotorax — hemotorax
Inhibiția centrilor respiratori : — medicamente : opiacee, barbiturice, sedative — anestezie — encefalită epidemică — poliomielită bulbară — traumatisme craniene — administrarea necontrolată de O_2 în hipercapnee — narcolepsie

Afecțiunile pulmonare obstructive și restrictive reprezintă principalele cauze de insuficiență respiratorie cronică și de hipoventilație alveolară.

In ordinea frecvenței urmează afecțiunile cutiei toracice. Cifoscolioza și spondilita ankilopoietică, prin deformarea și rigidizarea toracică reduc amplitudinea mișcărilor respiratorii care, în stadiile avansate, pot favoriza apariția acidozei respiratorii.

Obezitatea excesivă se însoțește de hipoventilație alveolară datorită alterării complianței totale a sistemului respirator și creșterii rezistivității inerțiale toracopulmonare. Întrucât travaliul respirator necesar deplasării cutiei toracice devine exagerat, chiar și în repaus, obezul este nevoit să-și limiteze volumul respirator curent, rămânând într-o stare de hipoventilație cronică. Tulburările respiratorii sunt proporționale cu excesul ponderal, fiind cel mai bine exprimate în sindromul Pickwick.

Afecțiunile care scad forța musculaturii respiratorii pot induce acidoze respiratorii severe. Disfuncția diafragmatică reduce aproximativ 60% din cantitatea de aer mobilizată în cursul respirației. Poliomielita prin interesarea musculaturii respiratorii produce o hipoventilație pulmonară importantă, căreia i se asociază reducerea suprafeței alveolare. Insuficiența respiratorie acută poate fi evidențiată în 20% din cazurile de poliomielită.

Alterarea centrilor respiratori apare fie prin depresia funcțională a acestora (retenția cronică de CO_2 etc.), fie prin lezarea lor anatomică (infecțioasă, inflamatorie, traumatică, tumorală, degenerativă etc.). La bolnavii cu narcolepsie aflați în stare de veghe, se constată modificări funcționale ale centrilor respiratori similare celor întâlnite la indivizii normali în timpul somnului. Hipoventilația acestor bolnavi se datorește unei sensibilități mai scăzute a centrilor respiratori la CO_2. Supradozarea de narcotice, barbiturice sau anestezia poate duce la retenție de CO_2, mai ales la bolnavii cu insuficiență respiratorie cronică. Traumatismele craniene, accidentele vasculare sau poliomielita bulbară produc reducerea ventilației, prin lezarea structurală a centrilor bulbari.

Scanned with OKEN Scanner

Indiferent de cauza care favorizează apariția hipoventilației pulmonare, aceasta se însoțește de creșterea concentrației plasmatice a CO_2 și reducerea O_2 din sângele arterial. Deși CO_2 nu este un acid, prin combinație cu apa formează acidul carbonic, a cărui disociație induce creșterea concentrației plasmatice a H^+. Aceasta se însoțește de reducerea *p*H-ului sangvin care poate fi compensată până la un anumit nivel prin creșterea HCO_3^- plasmatic. Modalitățile prin care se realizează această compensare depind de caracterul acut sau cronic al acidozei respiratorii.

În *acidoza respiratorie acută* intervin sistemele de tamponare antiacidă, de proveniență celulară sau extracelulară. Organismul uman nu este bine adaptat să facă față unei creșteri rapide a PCO_2. Primele care intervin sunt hematiile, în interiorul cărora acidul carbonic disociat cedează H^+, care este captat de hemoglobină. HCO_3^- rezultat din disociația H_2CO_3 difuzează în afara celulei în schimbul pătrunderii Cl^-. Datorită acestei tamponări celulare a H^+ plasmatic se produce o creștere a concentrației de HCO_3^- cu aproape 1 mEq/l pentru fiecare creștere a PCO_2 cu 10 mm Hg. Compensarea nu este însă suficient de eficientă pentru a ridica valoarea *p*H-ului sangvin. Pe de altă parte, reducerea *p*H-ului este accentuată de scăderea PO_2 și de crearea condițiilor de anaerobioză care duc la formarea de acid lactic.

Acidoza respiratorie acută apare cel mai frecvent prin obstrucția mecanică a căilor aeriene (dopuri de mucus etc.), bronhoconstricție prelungită (astm bronșic), edem pulmonar, supresia coordonării respirației de către centrii bulbari, după supradozarea unor medicamente sau administrarea de oxigen la persoanele aflate în stare de hipercapnie avansată, prin paralizia musculaturii respiratorii secundară miasteniei gravis sau poliomielitei.

În *acidoza respiratorie cronică* menținerea *p*H-ului sangvin la valori cât mai apropiate de normal se face predominant prin intervenția compensatorie a rinichiului. Prin intermediul acestuia se elimină cantități crescute de H^+ și se generează cantități suplimentare de HCO_3^-. Instalarea acestor reacții compensatorii are loc la 24—48 ore, atingând maximum în 3—4 zile. Asocierea mecanismelor celulare și renale în tamponarea valențelor acide produce o creștere cu 3,5 mEq/l a concentrației plasmatice a HCO_3^- pentru fiecare creștere a PCO_2 cu 10 mm Hg. Se apreciază că producția suplimentară de bicarbonați din acidoza respiratorie cronică se datorează unei creșteri a resorbției HCO_3^-. Cu cât durata creșterii PCO_2 este mai mare, cu atât reabsorbția HCO_3^- este mai mare. În paralel se înregistrează o pierdere de Cl^-. Totuși, capacitatea renală de menținere aproape de normal a concentrației H^+ este limitată, fiind depășită când creșterea PCO_2 este foarte mare.

În general concentrația H^+ este păstrată la valori normale, până în momentul în care PCO_2 depășește 60 mm Hg. Acidoza respiratorie cronică se întâlnește frecvent la bolnavii cu bronhopneumopatie cronică obstructivă, la cei cu cifoscolioze avansate etc. Orice agravare rapidă a evoluției afecțiunilor cauzale poate declanșa apariția unei acidoze respiratorii cronice acutizate, care impune luarea unor măsuri terapeutice de urgență.

Scanned with OKEN Scanner

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestări neurologice. Bolnavii acuză cefalee, tremurături musculare, anxietate, agitație, halucinații vizuale și auditive, confuzie mentală, modificarea reflexelor osteotendinoase, flapping tremor, comă. Cefaleea se agravează în timpul nopții datorită accentuării hipoventilației și declanșării vasodilatației în sectorul cerebromeningean. Reflexele osteotendinoase sunt diminuate sau abolite.

Manifestări cardiovasculare. În funcție de gravitatea acidozei respiratorii se constată apariția dispneei sau tusei de efort, a edemelor gambiere, hepatomegaliei, turgescenței venelor jugulare și tulburărilor de ritm ale inimii (tahicardie, extrasistole). Tabloul clinic al cordului pulmonar cronic decompensat sau al insuficienței cardiace globale se întâlnește frecvent la bolnavii cu acidoză respiratorie. Tensiunea arterială este inițial ridicată pentru a se micșora pe măsura avansării acidozei respiratorii până la stadiul de colaps. Redresarea valorilor tensiunii arteriale nu se poate obține prin administrare de noradrenalină, ci doar prin ridicarea *p*H-ului sangvin la valori de peste 7,15—7,20.

Manifestări cutanate. Sunt exprimate prin cianoza extremităților, eritemul facial și transpirații mai mult sau mai puțin abundente.

Manifestări digestive. În acidoza respiratorie se întâlnesc frecvent manifestări dureroase localizate în etajul abdominal superior, atribuite ulcerului gastric. De asemenea, bolnavii prezintă hepatalgie de efort sau senzația de tensiune în hipocondrul drept, chiar în repaus. La acestea se adaugă anorexia, scăderea ponderală, senzația de greață și de vomă.

PROFILAXIE

Prevenirea apariției acidozei respiratorii necesită îndepărtarea factorilor implicați în acumularea sangvină — peste limitele normale — a bioxidului de carbon. Acest lucru nu este întotdeauna ușor de realizat întrucât o parte din bolile responsabile de instalarea acidozei respiratorii au un caracter cronic, nevindecabil. În astfel de situații se caută să se amelioreze suferințele organice existente până la un nivel care să permită evitarea modificării echilibrului acidobazic.

Se au în vedere îndeosebi următoarele măsuri : terapia energică a bronhopneumopatiei cronice obstructive (bronhodilatatoare, mucolitice, antibiotice cu spectru larg, inhibitori ai degranulării mastocitare, corticoterapie, expectorante, gimnastică medicală etc.) a bolilor pulmonare restrictive (tratamentul chirurgical al pahipleuritelor întinse, corticoterapia în sclerodermie, pneumonii interstițiale etc.), restabilirea forței musculaturii respiratorii (corticoterapie + vitaminoterapie în nevritele periferice, Miostin în miastenia gravis etc.), reducerea excesului ponderal (dieta hipocalorică + activitate fizică susținută), corecția pneumotoraxului și hemotoraxului, evitarea sedativelor la cei cu afecțiuni pulmonare cronice, administrarea necontrolată a oxigenului în insuficiența respiratorie cu hipercapnie etc.

Scanned with OKEN Scanner

În cazul în care acidoza metabolică devine manifestă se intervine cât mai rapid atât pentru corecția sa cât și a complicațiilor pe care ar putea să le inducă.

TRATAMENTUL ACIDOZEI RESPIRATORII

TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Repausul la pat. Este necesar în toată perioada acută a sindromului. Durata sa este variabilă în funcție de remisia factorilor declanșatori ai hipoventilației alveolare, putându-se întinde între câteva ore și câteva zile. O dată cu reducerea PCO_2 și creșterea PO_2 se poate trece în mod treptat la efectuarea de activități fizice în funcție de toleranța individului.

Regimul alimentar. În sindromul Pickwick dieta hipocalorică are o valoare esențială. Se recomandă mese mici și dese, evitarea abuzului de sare și a alcoolului. Sunt interzise zahărul și dulciurile concentrate, fructele uscate, cele oleaginoase, strugurii, prunele, cireșele pietroase și perele bergamote. Se preferă o dietă lactovegetariană. Pâinea este permisă în cantități mici (100 g/zi). Carnea, datorită valențelor acide pe care le aduce organismului, trebuie evitată a fi consumată în cantități mari (maximum 100 g/zi).

TRATAMENTUL ETIOPATOGENIC

Acidoza respiratorie acută beneficiază de măsuri terapeutice de urgență care au drept scop ameliorarea ventilației alveolare. Trebuie avut în vedere că echilibrul acidobazic este alterat rapid și substanțial, datorită imposibilității intervenției compensatorii renale. Se vizează în primul rând înlăturarea cauzei declanșate : dezobstrucția căilor respiratorii în cazul aspirației de corpi străini, exsuflație în pneumotoraxul spontan, stricnină în intoxicația cu barbiturice etc. Dacă bolnavul nu poate să-și mărească ventilația (supradozare de barbiturice, disfuncție neuromusculară etc.), se impune intubația endotraheală și ventilația mecanică. În cazurile mai puțin severe se încearcă reducerea hipercapniei prin folosirea de bronhodilatatoare, fluidifiante ale secreției bronșice, corticoterapie, simpaticomimetice, antibioterapie și drenaj postural. Acestea își dovedesc utilitatea mai ales în bronhopneumopatiile cronice obstructive acutizate. In acest scop se administrează Hemisuccinat de hidrocortizon 200 mg i.v., în perfuzie lentă la fiecare 4—6 ore, Aminofilină i.v., 3—4 mg/kg corp la 8 ore (are și efect analeptic), Salbutamol, 2 mg × 3/zi și Brofimen, 2 tb × 3/zi. Ca antibiotice se preferă utilizarea Ampicilinei i.m., 500 mg la 6 ore, sau a Vibramicinei, 200 mg/zi (100 mg la 12 ore). Administrarea de bicarbonat de sodiu în acidoza respiratorie

Scanned with OKEN Scanner

acută este controversată. Împotriva utilizării sale se aduc următoarele argumente : creșterea cantității de CO_2 provenit din disociația $NaHCO_3$ care în condițiile menținerii hipoventilației mărește PCO_2 ; favorizarea apariției alcalozei metabolice prin administrarea unor doze moderate de $NaHCO_3$ care, în condițiile reducerii rapide a hipercapniei prin ventilație asistată, se supraadaugă bicarbonatemiei compensatorii, a cărei revenire la valorile normale se face în decurs de 12—24 ore sau chiar mai mult ; precipită edemul pulmonar acut prin creșterea volemiei mai ales în condiții de acidoză, când forța de contracție a miocardului este alterată. Dacă acidoza respiratorie nu poate fi controlată, în cazurile severe se pot administra totuși cantități mici de bicarbonat de sodiu în doze de 44—88 mEq pe cale i.v., în interval de peste 10 minute. Totodată, $NaHCO_3$ poate produce bronhodilatație (printr-un mecanism neprecizat) și ameliorează ventilația la bolnavii cu stări de rău astmatic. Ridicând *p*H-ul peste 7,15, bicarbonatul de sodiu înlătură rezistența bronșică la acțiunea vasodilatatoare a Aminofilinei și simpaticomimeticelor.

Acidoza respiratorie cronică reprezintă de multe ori fondul pe care se instalează o acutizare a hipoventilației pulmonare. Ea trebuie tratată atât în scopul de a preveni reinstalarea formei acute, cât și pentru a consolida beneficiul terapeutic obținut în perioada critică a acidozei respiratorii. Trebuie avut în vedere că intervenția compensatorie a rinichilor în menținerea *p*H-ului sangvin creează, totuși, un echilibru relativ, cu o mare instabilitate acidobazică în fața intervenției factorilor declanșatori ai acidozei respiratorii. Mijloacele terapeutice diferă în raport cu intensitatea acidozei și cu etiologia acesteia. Se iau măsuri de dezobstrucție bronșică (Brofimen, 2 × 3 tb/zi, Cromoglicat de sodiu 20 mg × 3/zi, Miofilin, 200 mg × 3/zi, uneori Prednison, 15 mg/zi sau chiar aspirația bronșică), de reducere a infecției asociate proceselor obstructive cronice a căilor respiratorii (Ampicilină, 500 mg, din 6 în 6 ore ; Doxicilină — în doze de 100 mg la 12 ore sau Tetraciclină — 500 mg, din 6 în 6 ore), de stimulare a funcției cardiorespiratorii (Cofeină, 25 mg la interval de 4—6 ore, Miofilin în dozele amintite mai sus ; Acetazolamidă 1 000—1 500 mg, în prima zi și apoi 500—1 000 mg zilnic sau la 2 zile). Acetazolamida este utilă și pentru scăderea concentrației plasmatice a HCO_3^-, care crește compensator în acidoza respiratorie și nu se reduce în aceeași măsură cu scăderea CO_2. Un aspect terapeutic particular îl reprezintă folosirea progesteronului pentru stimularea funcției respiratorii la persoanele cu obezitate exagerată. Dacă hipoventilația pulmonară este gravă, se recurge la intubație traheală și la respirație asistată. Trebuie avut în vedere că scăderea prea rapidă a PCO_2 se poate însoți de unele tulburări electrolitice și acidobazice importante. Se produce o alcaloză metabolică ale cărei consecințe asupra sistemului nervos central pot fi grave. Difuziunea rapidă a CO_2 prin bariera hematoencefalică și revenirea mai lentă la normal a HCO_3^- explică simptomatologia nervoasă apărută în condiții de alcaloză, care poate culmina cu starea de comă sau chiar moartea. Din această cauză, scăderea PCO_2 trebuie făcută chiar în condiții de terapie asistată în mod gradat. Oxigenoterapia reprezintă o metodă folosită relativ frecvent. Ea se utilizează interminent, în cantitate de 4—6 l/min. Întrucât la bolnavii cu hipercapnie cronică singurul stimul al centrilor respiratori îl reprezintă hipoxemia, corectarea

Scanned with OKEN Scanner

brutală a acesteia poate declanșa stopul respirator. Când *p*H-ul sangvin se reduce sub 7,10 se impune administrarea, cu mare prudență, în cantități mici și repetate, de soluții alcaline (bicarbonat de sodiu, THAM). Folosirea lor se face sub controlul permanent al parametrilor acidobazici. Soluția THAM, deși pătrunde ușor în celule ameliorând *p*H-ul în acest sector, are dezavantajul că scade ventilația și crește PCO_2. Întrucât înlăturarea acidozei respiratorii pune în evidență deficitul de K^+ și Cl^-, administrarea acestora trebuie făcută o dată cu corectarea hipercapniei. Se preferă utilizarea soluției de KCl 200 g/l, care conține 1 g KCl în 5 ml soluție. Cantitatea administrată variază în funcție de nivelul seric al K^+ și Cl^-. Deși simptomatologia nervoasă poate fi impresionantă, în acidoza respiratorie nu se administrează sedative datorită pericolului deprimării respirației. În cazuri extreme, sedativele pot fi folosite doar dacă bolnavul se găsește sub ventilație asistată.

Scanned with OKEN Scanner

ALCALOZA METABOLICĂ

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Alcaloza metabolică reprezintă o scădere a concentrației plasmatice a ionilor de hidrogen sub valoarea medie de 40 mEq/l, în absența hiperventilației pulmonare, putând fi compensată, când *p*H-ul este normal, bicarbonații (HCO_3^-) > 26 mEq/l și PCO_2 > 40 *mm* Hg și decompensată, când se adaugă creșterea *p*H-ului arterial peste 7,45.

Cauzele producerii alcalozei metabolice sunt prezentate în tabelul 1.

TABELUL 1

Etiologia alcalozelor metabolice

Producția digestivă crescută de HCO_3^- : — vărsături repetate — aspirație gastrică — cloridoree
Producție renală crescută de HCO : — depleție de potasiu severă — hipercalcemie — hiperaldosteronism — sindrom Cushing — sindrom Bartter — tratament steroidic prelungit
Aport exogen crescut de baze : — ingestie de alcaline — sindrom lapte-alcaline — perfuzie cu bicarbonat, lactat, citrat etc. — transfuzii de sânge citratat — dializă extrarenală cu soluții alcaline la anurici
Aport endogen crescut de baze : — boli osteolitice — corectarea rapidă a unei acidoze respiratorii — alcaloză metabolică postacidotică
Alcaloză de contracție : — tratament diuretic — deshidratări hipertone

Scanned with OKEN Scanner

Vărsăturile repetate sau aspirația gastrică prelungită produc alcaloza metabolică prin : pierdere de acizi tari (HCl), retenție echivalentă de HCO^- (gastric), creșterea reabsorbției renale de HCO_3^- (datorată hipocloremiei, hipovolemiei și hipopotasemiei, ultima produsă prin hiperaldosteronism secundar).

Cloridoreea este o afecțiune congenitală caracterizată prin eliminarea unor diarei acide, datorate unui defect intestinal în reabsorbția Cl^- și secreția HCO_3^-. O pierdere similară de Cl^- poate fi întâlnită în colita ulceroasă și în tumorile hipersecretante ale rectului.

Hipopotasemia intervine în apariția alcalozei metabolice prin : creșterea eliminării renale de H^+ (schimbul dintre Na^+ urinar, pe de o parte, și K^+ și H^+ din peretele tubular renal, pe de altă parte, se face predominent pe seama H^+) ; transferul intracelular a 1 H^+ + 2 Na^+, la schimb cu 3 K^+ ieșiți extracelular pentru compensarea hipopotasemiei.

Hipercalcemia produce alcaloza metabolică prin inhibiția secreției de parathormon (care în mod normal crește eliminarea renală de HCO_3^-) și pierderea de HCl prin vărsăturile care însoțesc frecvent hipercalcemia.

Excesul de mineralocorticoizi (iatrogen, boala Cushing, hiperaldosteronism) facilitează apariția alcalozei metabolice prin stimularea directă a secreției tubulare renale de H^+, cât și prin inducerea depleției de K^+.

Ingestia de alcaline nu poate duce la alcaloză metabolică decât în condițiile în care funcția renală este alterată. Mărirea aportului de bicarbonat de sodiu la peste 140 g/zi, timp de mai multe săptămâni, generează doar o ușoară creștere a HCO_3^- plasmatic. Același lucru se întâmplă la bolnavii ulceroși aflați pe o dietă lactată și tratați timp îndelungat cu alcaline.

Perfuzia i.v. de bicarbonat, THAM, citrat și lactat de sodiu (ultimele două produc în organism cantități echivalente de bicarbonat), făcută rapid și în cantități mari, induce o alcaloză metabolică tranzitorie, întrucât eliminarea excesului bazic se face cu o oarecare întârziere. Terapia unei acidoze metabolice cu bicarbonat de sodiu este o cauză frecventă a constituirii alcalozei metabolice. Aceasta se datorește faptului că nu există o formulă de apreciere exactă a deficitului de baze, ceea ce înseamnă că supradozarea alcalină poate transforma o acidoză metabolică într-o alcaloză metabolică.

Perfuzia masivă de sânge citrat, prin aportul important de baze pe care îl aduce, provoacă alcaloza metabolică. Același lucru se întâmplă la bolnavii anurici supuși dializei extrarenale, la care se folosește o soluție dializantă alcalină în doze prea mari.

Afecțiunile osteolitice (neoplasme, metastaze) duc la eliberarea din os a sărurilor de calciu (carbonat și fosfat) care, prin fixarea de H^+, reduc acidemia.

Corectarea rapidă a unei acidoze respiratorii (prin ventilație mecanică) poate crește *p*H-ul peste 7,45 datorită scăderii bruște a PCO_2, fără a se realiza în același timp eliminarea bazelor alcaline crescute compensator în timpul acidozei. Dacă bolnavul prezintă o depleție de K^+ (prin tratament diuretic, frecvent utilizat în cordul pulmonar), alcaloza metabolică poate să persiste un timp mai îndelungat.

Alcaloza metabolică postacidotică apare după metabolizarea acizilor organici produși în cursul diareii, când se evidențiază creșterea compensatorie a HCO_3^-.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul diuretic este una dintre cele mai frecvente cauze ale alcalozei metabolice. Aceasta apare prin următoarele mecanisme : reducerea volemiei și creșterea hemoconcentrației implicit a HCO_3^- plasmatic ; creșterea secreției de aldosteron care favorizează eliminarea renală a H^+ direct și indirect, prin introducerea hipokaliemiei ; mărirea eliminării renale de Cl^-, care accentuează resorbția de HCO_3^-.

Deshidratările hipertone, predominent cele realizate prin pierdere de apă pură (stări febrile etc.), care evoluează cu PCO_2 normal se însoțesc de creșterea HCO_3^- (prin reducerea spațiului extracelular) și mărirea corespunzătoare a *p*H-ului.

Augmentarea rezervei alcaline determină intervenția compensatorie a mecanismelor de reglare acidobazică a organismului. Aceasta posedă posibilități de apărare împotriva alcalozei mai puțin eficiente decât împotriva acidozei (reacțiile metabolice nu duc niciodată la un exces de baze). În condițiile apariției alcalozei metabolice intră în acțiune mecanismele de intervenție rapidă (reglarea imediată, urmată de mecanismele cu intervenție mai lentă — reglarea renală și respiratorie).

Reglarea imediată este dată de eliberarea H^+ din disocierea proteinelor și fosfaților intracelulari a căror pătrundere în spațiul interstițial se face în schimbul Na^+ extracelular. De asemenea, un procent mic din HCO_3^- pătrunde în celule în schimbul ionului Cl^-. Aproape 4% din bicarbonați sunt transformați în H_2CO_3 ca urmare a eliberării unor cantități crescute de acid lactic.

Reglarea respiratorie este mai importantă și constă în instalarea hipoventilației realizate printr-un mecanism central (scăderea H^+ inhibă respirația). Mărirea $PaCO_2$ reduce către normal raportul $\frac{H_2CO_3}{HCO_3^-}$ și implicit, *p*H-ul sangvin. În alcaloza metabolică PCO_2 crește cu 6 mm Hg pentru fiecare creștere a HCO_3^- cu 10 mEq/l. Totuși, chiar în alcaloza metabolică severă, $PaCO_2$ trece rareori peste 50 mmHg, atingând ocazional 65 mmHg. Compensarea respiratorie devine semnificativă numai când HCO_3^- atinge 35—40 mEq/l.

Reglarea renală are o eficiență remarcabilă. Orice exces de bicarbonat poate fi eliminat dacă resorbția HCO_3^- se păstrează normală. În condițiile în care se asociază hipovolemia, hipokaliemia și hipocloremia sau există un plus de mineralocorticosteroizi, reabsorbția renală a bicarbonaților se mărește și apare alcaloza metabolică.

MANIFESTĂRI CLINICE

In general, majoritatea semnelor și simptomelor clinice nu sunt caracteristice alcalozei metabolice propriu-zise, întrucât aceasta se asociază, de regulă, cu alte tulburări hidroelectrolitice. Totuși, ele pot fi atribuite alcalozei metabolice atunci când *p*H-ul sangvin depășește 7,55. Bolnavii prezintă anxietate, delir, obnubilare, mioclonii, convulsii și chiar comă. Scăderea fracțiunii ionice a Ca^{2+}, datorită alcalozei, explică apariția tetaniei și a spasmelor musculare. O parte din tulburările neuromusculare,

Scanned with OKEN Scanner

de genul parezelor pe musculatura netedă sau striată, pot fi secundare depleției de K^+. Manifestările cardiace apar de obicei când *p*H-ul depășește 7,60 și sunt reprezentate de diferite aritmii : extrasistole, tahicardii paroxistice, fibrilație atrială sau chiar ventriculară. Conversie la ritmul sinusal nu este posibilă decât atunci când *p*H-ul scade sub 7,51. În patogenia aritmiilor este implicată hipopotasemia. Alcaloza metabolică tinde să scadă tensiunea arterială, datorită reducerii rezistenței vasculare periferice — efect parțial compensat de activitatea catecolaminică crescută. Reducerea ritmului respirator este observată foarte frecvent, întrucât, prin hipoventilație se compensează o parte din alcaloza metabolică. Diureza poate fi foarte mică (în caz de deshidratare) sau abundentă, datorită nefropatiei kaliopenice.

PROFILAXIE

Prevenirea apariției alcalozei metabolice se poate realiza prin evitarea producției exagerate de bicarbonați (la nivel digestiv, renal) și/sau creșterii prea mari a aportului de baze (exogen sau endogen). În cazul în care afecțiunile cu potențial alcalinizant plasmatic devin manifeste se trece cât mai rapid la corecția tendinței de modificare a echilibrului acidobazic. Printre măsurile cu caracter profilactic ale alcalozei metabolice menționăm : consumul ponderat de alcaline în boala ulceroasă, scăderea aportului de alimente alcalinizante (lapte, legume, zarzavaturi) la cei cu afecțiuni predispozante spre această tulburare acidobazică, perfuzarea cu soluții alcaline sub controlul repetat al parametrilor ASTRUP, corecția hipercalcemiei (vezi capitolul hipercalcemiile), administrarea nu prea îndelungată a tratamentului steroidic, evitarea corecției prea rapide a acidozei respiratorii, folosirea prudentă a tratamentului diuretic, evitându-se obținerea într-un timp scurt a unei diureze abundente, neexpunerea organismului la deshidratări hipertone (îndeosebi cele realizate prin pierderi de apă pură etc.).

Dacă apare tendința la alcaloză, pe lângă măsurile de echilibrare hidroelectrolitică se pot administra în scop profilactic o serie de substanțe acidifiante ca : clorura de amoniu, clorura de calciu, carbonatul de lizină sau arginină, acid clorhidric diluat.

TRATAMENTUL ALCALOZEI METABOLICE

TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Repausul la pat se face pe toată durata menținerii stării generale alterate. O dată cu normalizarea parametrilor acidobazici, pacientul își poate relua, în mod treptat, activitatea fizică. Din cauza persistenței unui

Scanned with OKEN Scanner

deficit relativ de K^+, se recomandă a fi evitate, în convalescență, eforturile fizice mari, până în momentul restabilirii echilibrului electrolitic al bolnavului.

Regimul dietetic. Dietă în alcaloza metabolică trebuie să aducă cât mai puține valențe alcaline și cât mai multe valențe acide. Din această cauză, în perioada de stare sunt eliminate laptele, legumele, zarzavaturile și unele fructe și se folosesc, mai ales, proteinele de origine animală, a căror metabolizare eliberează cantități importante de substanțe acide.

TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Este deosebit de necesar în menținerea constantă a redresării echilibrului acidobazic. Hiperaldosteronismul este una din barierele cele mai refractare combaterii alcalozei metabolice, după normalizarea volemiei. In cazul existenței adenomului suprarenalian se practică rezecția chirurgicală a acestuia. Dacă rezultatele sunt nemulțumitoare sau terapia chirurgicală nu poate fi aplicată, se administrează spironolactonă în doze de 200 până la 400 mg/zi. De asemenea, înlăturarea chirurgicală a stenozelor digestive înalte sau terapia medicamentoasă a disgravidiilor scade incidența crescută a vărsăturilor ce se întâlnește la această categorie de bolnavi. Reducerea până la întreruperea temporară a medicației diuretice este necesară în cazul instalării hipovolemiei și hipokaliemiei.

TRATAMENTUL PATOGENIC

Alcaloza metabolică se poate corecta ușor dacă se restabilește eliminarea urinară a HCO_3^-. Acest lucru nu poate apare însă spontan, din cauza reabsorbției tubulare crescute a bicarbonaților, în condițiile de hipovolemie și hipopotasemie. De aceea se urmărește restabilirea volumului plasmatic și a balanței potasice. Pentru valori ale *p*H-ului sangvin care ating 7,6 este suficientă reechilibrarea hidrică și osmotică a bolnavului. Se preferă utilizarea NaCl pe cale orală sau i.v. (serul fiziologic). Eficacitatea terapeutică este urmărită prin măsurarea *p*H-ului urinar. Dacă acesta se ridică la valori atingând 7,0—7,5 sau chiar 8, atunci eliminarea urinară de bicarbonați devine importantă, permițând reducerea alcalemiei. La aceasta contribuie și Cl^-, a cărui concentrație urinară rămâne scăzută, datorită măririi reabsorbției sale renale. Creșterea cloremiei se însoțește de pierderea urinară de HCO_3^-. Cele mai bune rezultate se obțin cu NaCl și nu cu alte săruri de sodiu, care pot chiar agrava alcaloza metabolică, prin stimularea secreției tubulare distale de H^+ sau K^+. Prezența Cl^- se pare că este extrem de necesară. Răspunsul favorabil la administrarea de NaCl nu se întâlnește în toate situațiile asociate alcalozei metabolice (tabelul 2). Deși NaCl corectează alcaloza, ea nu normalizează depleția de K^+. De aceea se utilizează KCl, adăugată serului fiziologic (1—2 g/250 ml soluție salină izotonă) sau administrată pe cale orală. Pentru uzul parenteral se preferă soluția KCl 20% (1 g KCl la 5 ml); care nu se administrează niciodată direct i.v., ci doar dizolvată

Scanned with OKEN Scanner

TABELUL 2

Cauzele alcalozei metabolice raportate la corecția cu NaCl

Corecție realizabilă	Corecție nerealizabilă
vărsături repetate aspirație nazogastrică diuretice	hiperaldosteronism hipopotasemie severă stări edematoase insuficiență renală

în ser fiziologic. Se consideră că acoperirea deficitului K^+ este esențială în complexul terapeutic al alcalozei metabolice, întrucât hipopotasemia, pe lângă favorizarea pierderilor minore de HCO_3, înlesnește trecerea H^+ din spațiul interstițial în cel celular. Se preferă folosirea KCl datorită rolului acidifiant plasmatic al Cl^-. În cazul alcalozei metabolice severe se utilizează soluții acidifiante : clorura de amoniu și HCl. Clorura de amoniu este utilizată ca soluție izotonică (la un litru conține 168 mEq NH_4^+ și 168 mEq Cl^-) administrată în ritm de 0,5 mEq NH_4^+/min. Soluție izotonă de HCl pentru terapia i.v. conține 150 mEqH^+ și 150 mEqCl^-. Se pot administra 500—1000 ml/24 h. Unii autori recomandă folosirea unei soluții de HCl diluată în glucoză 5% (diluția conține 100 mEq HCl/l). Perfuzarea acestor soluții se face într-un ritm lent (4—6 ore). HCl se poate înlocui cu clorhidratul de arginină sau de lizină, care asigură un aport de HCl lipsit de pericole. Utilizarea hepatică a argininei sau lizinei pune în libertate HCl. Doza de acid necesară obținerii unei scăderi previzibile a HCO_3^- poate fi calculată înmulțind cuantumul reducerii dorite a HCO_3^- cu 14. De multe ori, scăderea HCO_3^- este mai mare sau mai mică decât cea previzibilă (situația din urmă apare la bolnavii la care nu s-a realizat concomitent corectarea tulburărilor electrolitice existente). Dializa extrarenală poate fi necesară în alcaloza metabolică severă care nu au răspuns la tratamentele convenționale. În cazurile în care tulburările hidroelectrolitice asociate alcalozei metabolice au dus la apariția unei insuficiențe renale acute, de obicei funcțională trebuie luate câteva măsuri de precauție : evitarea supraîncărcării bruște cu lichide (risc de edem pulmonar) ; administrarea prudentă de HCl pentru a evita apariția hiperpotasemiei ; hemodializa sau dializa peritoneală. Sunt anumite situații clinice în care alcaloza metabolică se asociază hipovolemiei, în ciuda persistenței unor stări edematoase (ciroză decompensată vascular, insuficiență cardiacă congestivă, sindrom nefrotic). Administrarea salină nu este indicată, întrucât crește edemul periferic și poate precipita edemul pulmonar acut. Din aceste considerente se utilizează acetazolamidă, HCl, iar în ultimă instanță, dializa peritoneală. Acetazolamida mărește excreția renală de $NaHCO_3$, reducând pe această cale atât edemele cât și alcalemia. Doza zilnică este de 500—750 mg/zi administrată în 2—3 prize. Dacă medicamentul este eficient, *p*H-ul urinar crește peste 7. În cazul ineficacității sale se utilizează HCl, iar în cazuri extreme, dializa peritoneală.

Scanned with OKEN Scanner

ALCALOZA RESPIRATORIE

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE

Alcaloza respiratorie este o scădere primară a $PaCO_2$ sub 40 mm Hg care, în funcție de eficiența mecanismelor compensatorii, evoluează cu un *pH* sangvin nemodificat (alcaloza respiratorie compensată) sau cu un *p*H mai mare de 7,45 (alcaloza respiratorie decompensată).

Alcaloza respiratorie apare prin hiperventilație alveolară. Condițiile în care se realizează acest lucru sunt prezentate în tabelul 1.

TABELUL 1

Etiologia alcalozei respiratorii

Hipoxemie :
Afecțiuni pulmonare
Adaptarea la altitudine
Insuficiență cardiacă congestivă
Boli congenitale de inimă cu șunt dreapta-stânga
Hiperventilație de origine centrală :
Psihogenă
Leziuni de trunchi cerebral
Intoxicație cu salicilați, adrenalină, progesteron
Durere
Hiperventilație indusă :
Respirație asistată
Hiperventilație voluntară
Hiperventilație indusă în scop diagnostic sau terapeutic
Sindrom hiperchinetic :
Sarcină
Febră
Tireotoxicoză
Anemii
Efort fizic
Ciroză hepatică
Hiperventilația din acidozele metabolice

Scanned with OKEN Scanner

În afecțiunile pulmonare, hipoxemia apare atât prin tulburări de difuziune sau de distribuție a gazelor la nivel alveolar, cât și prin șunt vascular.

Tulburările de difuziune sunt frecvente în situațiile în care patul capilar pulmonar este redus cu mai mult de 70% (fibroze pulmonare întinse, embolii pulmonare multiple etc.). Sângele este obligat să treacă mai repede prin capilarele restante, astfel încât el nu mai dispune de timpul necesar de contact cu aerul. Se produce reducerea PaO_2 și hiperventilația secundară cu micșorarea $PaCO_2$

Tulburările de distribuție gazoasă la nivel alveolar se datoresc dezechilibrului creat între ventilație și perfuzie, în diferite sectoare pulmonare, care au drept rezultat scăderea PaO_2 și creșterea hiperventilației. Este forma cea mai frecvent semnalată în practica medicală, fiind prezentă în anumite etape ale bronșitei cronice, emfizemului pulmonar, bronhobronșiolitei, bronhopneumoniei, fibrozelor difuze interstițiale, sechelelor pleurale întinse etc.

Hipoxemia prin șunt vascular se datorește scurtcircuitării alveolelor de către sângele pulmonar, care este dirijat spre inima stângă fără a fi în totalitate oxigenat. Acest lucru se întâlnește în pneumonii, atelectazie, pneumotorax, anevrisme arteriovenoase intrapulmonare etc.

Hipocapnia este mai frecventă în bolile pulmonare acute decât în cele cronice.

Hiperventilația de altitudine apare, de regulă, la înălțimi mai mari de 2 000 m datorită rarefierii O_2 atmosferic. Ea se asociază unui *p*H sangvin normal, deși hipocapnia este continuă.

Insuficiența cardiacă congestivă decompensată se însoțește de hiperventilație, datorită scăderii complianței pulmonare (prin stază vasculară) și tulburărilor de difuziune a O_2 la nivel alveolocapilar. Alcaloza respiratorie devine deosebit de marcată în stadiul preterminal.

Șuntul intracardiac dreapta-stânga scade PaO_2 ceea ce stimulează hiperventilația.

Hiperventilația psihogenă apare pe fondul unor dereglări nervoase la unele femei tinere. Permanentizarea hiperventilației se datorează creșterii sensibilității centrilor respiratori la PCO_2 și la variațiile *p*H-ului.

Leziunile de trunchi cerebral (vasculare, tumorale, infecțioase), dacă se asociază respirației rare și profunde sau celei rapide și nesuperficiale pot realiza scăderea $PaCO_2$.

Creșterea excitabilității centrilor respiratori și, în consecință, a hiperventilației se întâlnește, de asemenea, în intoxicațiile medicamentoase (salicilat, progesteron etc.) sau în cazul apariției senzației de durere.

Respirația asistată produse aproape invariabil scăderea $PaCO_2$ cu alcaloza respiratorie accentuată. Scăderea prea rapidă a $PaCO_2$ duce la apariția vasoconstricției cerebrale. Dacă amestecul de gaze inspirat nu este suficient de bogat în O_2, poate apare ischemia țesutului nervos.

Hiperventilația voluntară produce alcaloză respiratorie datorită scăderii $PaCO_2$ la valori de până la 20 mm Hg (*p*H-ul sangvin crește până la 7,70).

Hiperventilația indusă în scop diagnostic urmărește producerea alcalozei respiratorii pentru evidențierea pe EEG a tulburărilor de excitabilitate nervoasă latente, în timp ce, terapeutic, ea urmărește scăderea

Scanned with OKEN Scanner

$PaCO_2$ în vederea diminuării edemului cerebral (alcaloza respiratorie se însoțește de vasoconstricție cerebrală).

Sindromul hiperchinetic, prin creșterea vitezei de circulație a sângelui, scade timpul de contact al acestuia cu aerul alveolar, reduce PaO_2 și implicit, stimulează hiperventilația și apariția alcalozei respiratorii. El se întâlnește în sarcină, tireotoxicoză, anemii severe (Hb<5 g%), carență de vitamină B_1 etc.

Cirozele hepatice decompensate vascular se asociază frecvent cu alcaloza respiratorie datorită atât creșterii vitezei de circulație a sângelui prin șunturile portopulmonare, reducerii ventilației pulmonare (ascensiunea diafragmului, hidrotorax), cât și stimulării centrului respirator de prezența în sânge a unor cantități crescute de NH_3.

Supracompensarea respiratorie a acidozelor metabolice incipiente se asociază uneori alcalozei respiratorii.

Pentru menținerea în limite normale a *p*H-ului (datorită scăderii $PaCO_2$), organismul recurge la reducerea bicarbonaților plasmatici. Aceasta se poate realiza, până la un anumit nivel, prin intermediul următoarelor mecanisme : efluxul celular al ionilor de hidrogen, hipercloremie, hiperproducția de acid lactic și eliminarea renală crescută de HCO_3^-. Primele trei mecanisme intervin în primele 10 minute de la apariția tendinței de creștere a *p*H-ului. Ele reprezintă modalitățile compensatorii întâlnite în *alcaloza respiratorie acută*. Efluxul celular al H^+ se face în schimbul pătrunderii celulare a Na^+ și K^+. Pentru 3 K^+ sunt schimbați 2 Na^+ și 1 H^+. În felul acesta se tamponează o parte din excesul de HCO_3^-. Creșterea cloremiei apare prin ieșirea Cl^- din eritrocite. Acest fenomen se însoțește de scăderea HCO_3^- cu încă 37 de procente. Inhibarea piruvatcarboxilazei de către alcalemie este simultană creșterii producției hepatice de acid lactic. De asemenea efortul musculaturii respiratorii depus în timpul hiperventilației duce la eliberarea în circulația sangvină a unor cantități importante de acid lactic. Creșterea lactacidemiei se realizează și prin hipoxemia tisulară, indusă de scăderea gradului de disociere al oxihemoglobinei ; ea este responsabilă de reducerea suplimentară a HCO_3^- plasmatic. Valoarea ei în alcaloza respiratorie nu depășește în medie 10 mEq/l. Intervenția mecanismelor compensatorii cu acțiune rapidă nu asigură o reducere eficientă a bicarbonaților sangvini. Pentru fiecare scădere a PCO_2 cu 10 mm Hg, HCO_3^- plasmatic scade doar cu 2 mEq/l. De aceea este necesară intervenția terapeutică de urgență în absența căreia apar complicațiile acute ale alcalozei respiratorii.

În *alcalozele respiratorii cronice* *p*H-ul poate fi readus la normal și menținut perioade de timp nedefinite (ex. pentru cei care trăiesc la mare altitudine). Acest lucru se datorează eliminării renale crescute de HCO_3^-, care se instalează însă foarte lent (câteva săptămâni). În alcalozele respiratorii cronice, HCO_3^- scade cu 5 mEq/l pentru fiecare 10 mm Hg scădere a $PaCO_2$, ceea ce permite o mai bună compensare a modificărilor de *p*H sangvin. Acutizarea alcalozelor respiratorii cronice impune intervenția terapeutică de urgență. În lipsa acesteia, alcalemia severă prin reducerea importantă a kaliemiei și a fracțiunii ionizate a calciului, declanșează crize de tetanie și aritmii cardiace grave (tahicardie și fibrilație ventriculară). De asemenea, prin efectul vasoconstrictor cerebral al alcalemiei se produce încetinirea fluxului sangvin nervos, cu consecințe negative asupra integrității morfofuncționale a SNC. Hipocapnia scade debitul sangvin cerebral cu 30—35%, efect care nu poate fi anulat decât de o hipoxemie

Scanned with OKEN Scanner

foarte marcată. Atunci când PaO_2 scade sub 30 mm Hg, fluxul sangvin intracranian crește din nou, deși $PaCO_2$ se menține scăzut. Hipoxemia cerebrală se pare că se instalează mai des în cazurile în care hipocapnia rezultă din răspunsul respirator la hipoxemie, decât când a fost indusă voluntar. Modificări vasoconstrictorii apar și la nivelul arterelor coronare. Reducerea cantității de O_2 eliberată de oxihemoglobină se datorează micșorării 2,3-difosfogliceratului intraeritrocitar.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestări nervoase. Sunt reprezentate de cefalee, oboseală nemotivată, scăderea acuității vizuale cu încețoșarea vederii, anxietate, scăderea capacității de concentrare și a performanțelor psihomotorii, iritabilitate, tulburări de echilibru, vertij, parestezii ale extremităților și circumorale, alterarea stării de conștiență, mergând până la obnubilare și chiar comă. Manifestările sunt mai evidente în timpul alcalozelor respiratorii acute, întrucât capacitatea organismului de a redresa *p*H-ul sangvin este limitată. Amploarea lor este proporțională cu gradul alcalemiei.

Manifestări neuromusculare. Sunt numeroase, fiind mai frecvent întâlnite crampele și fibrilațiile musculaturii scheletice, crizele epileptiforme, iar în cazuri severe — tetania. Aceasta din urmă nu prezintă caractere deosebite de cea întâlnită în hipocalcemie. Deși în apariția contracțiilor musculare a fost incriminată reducerea fracțiunii ionice a Ca_2^+ și a kaliemiei sunt cazuri când modificările electrolitice nu apar, ceea ce implică intervenția altor mecanisme.

Manifestări cardiovasculare. Bolnavii prezintă tendința de scădere a tensiunii arteriale, manifestată prin lipotimie, paloare, transpirații profuze, ameteli, tahicardie etc. Reducerea fluxului coronarian și a 2,3-difosfogliceratului explică apariția manifestărilor de cardiopatie ischemică : angină pectorală, tahiaritmii, insuficiență cardiacă. Aritmiile cardiace din alcalozele respiratorii au o semnificație mai gravă decât cele apărute doar prin scăderea PaO_2. Ele dispar însă foarte repede prin revenirea PCO_2 la valorile normale.

PROFILAXIE

Prevenirea instalării alcalozei respiratorii se realizează prin evitarea factorilor care duc la hiperventilație pulmonară. Dacă afecțiunile potențial generatoare a acestei tulburări acidobazice sunt deja constituite (ex. boli pulmonare, intoxicații medicamentoase etc.) se intervine printr-o terapie etiopatogenică adecvată pentru a împiedica apariția hiperventilației alveolare.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre măsurile care se pot lua în scopul profilaxiei alcalozei respiratorii menționăm : redresarea activității contractile eficiente a inimii înlăturându-se astfel insuficiența cardiacă congestivă, evitarea intoxicației cu salicilați, adrenalină și progesteron, terapia tulburărilor psihice care se însoțesc de hiperventilație, efectuarea respirației asistate sub control acidobazic, tratamentul energic al afecțiunilor pulmonare care se pot complica cu alcaloză metabolică etc.

Uneori terapia maladiilor implicate în declanșarea acestei tulburări acidobazice este de lungă durată și fără o vindecare definitivă. Acestor boli trebuie acordată o atenție deosebită în perioada acutizării lor când se poate declanșa hiperventilația pulmonară.

TRATAMENTUL ALCALOZEI RESPIRATORII

TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Repausul la pat. Se impune pe toată perioada evoluției acute a alcalozei respiratorii. Deși efortul fizic ar putea crește cantitatea de acid lactic eliberat în circulație, scăderea kaliemiei și a Ca^{2+} plasmatic poate precipita instalarea unei aritmii cardiace severe. De asemenea, efortul fizic este prin el însuși un factor favorizant al hiperventilației pulmonare și al apariției alcalozei respiratorii. După revenirea la normal a parametrilor acidobazici și electrolitici, activitățile fizice pot fi reluate treptat.

Regimul dietetic. Nu poate fi vorba despre o anumită conduită dietetică în alcaloza respiratorie acută. Regimul alimentar poate fi însă util în alcalozele respiratorii cronice, în care aportul de carne și derivate ale acesteia, prin valențele acide pe care le aduc organismului, contribuie în mică măsură la redresarea *p*H-ului seric. Sunt de evitat — până la vindecarea sau ameliorarea afecțiunii cauzale — alimentele care produc alcalinizarea plasmatică (laptele și derivatele sale, legumele, zarzavaturile). Acestea pot fi însă utile în cazul corecției prea rapide a $PaCO_2$ datorită persistenței unei bicarbonatemii reduse (revine la normal după o perioadă de latență mai îndelungată).

TRATAMENTUL ETIOPATOGENIC

Se urmărește normalizarea respirației a cărei realizare depinde de contextul clinic în care a apărut hiperventilația. În *alcaloza respiratorie acută de origine hipoxică* se instituie de urgență tratamentul etiologic al bolii de bază (bronhopneumonie, insuficiență cardiacă congestivă agravată printr-un infarct de miocard sau o tulburare paroxistică de ritm etc.). Simultan se asociază oxigenoterapia la un debit de 6—10 l/minut. În cazurile severe, cu reducerea importantă a PaO_2, se apelează chiar la respirația asistată. O dată cu oxigenarea sangvină se produce și depurarea de CO_2. Dacă $PaCO_2$ este normalizată rapid, există riscul transformării

Scanned with OKEN Scanner

alcalozei respiratorii într-o acidoză metabolică, prin persistența HCO_3^- la valori reduse mai mult timp. De aceea este necesară reducerea treptată a $PaCO_2$, astfel încât să nu depășească 10 mm Hg/oră. În general, administrarea de O_2 sub presiune este suficientă pentru asigurarea unei bune oxigenări a sângelui. În paralel, dar ceva mai târziu decât corectarea hipoxemiei, se obține tendința de normalizare a $PaCO_2$. În alcaloza respiratorie acută de origine nehipoxică, normalizarea $PaCO_2$ se face prin respirația într-un dispozitiv închis (pungă de hârtie etc.) care, crescând concentrația CO_2 din aerul inspirat, mărește volumul de CO_2 din sângele arterial. Normalizarea $PaCO_2$ nu reduce însă hiperventilația. Pentru aceasta se recomandă utilizarea cu prudență a inhibitorilor centrali ai respirației (barbiturice, morfină). Datorită riscului de reducere importantă a ventilației, acești inhibitori nu sunt utilizați la bolnavi cu hipoxemie, întrucât pot agrava hipoxia tisulară. Indiferent de tipul alcalozei respiratorii acute, scăderea *p*H-ului sangvin mai poate fi realizată prin administrarea de acetazolamidă (Ederen) sau soluții i.v. de HCl ori clorură de amoniu. Întrebuințarea lor este justificată de lipsa unei eficiente compensări a tendinței la alcalemie. Acetazolamida se folosește în doză de 300 mg/Kg corp și pe zi împărțită în 4 prize. Ea reduce HCO_3^- plasmatic prin creșterea bicarbonaturiei. Efectul ei este însă limitat de valoarea relativ scăzută a HCO_3^- plasmatic. Administrarea de soluții acidifiante în alcaloza respiratorie acută se face cu prudență, în cantități mici și perfuzate în ritm foarte lent. Aprecierea cantității întrebuințate poate fi realizată cu ajutorul următoarei formule :

$$mEq\ HCl = (\text{bicarbonatemia actuală} - \text{bicarbonatemia dorită}) \times 14$$

$$\text{Bicarbonatemia dorită} = \frac{24 \times PCO2}{H^+}$$

H^+ reprezintă concentrația ionilor de H^+ corespunzătoare *p*H-ului pe care vrem să-l atingem (luat din tabele). Pentru $pH = 7{,}40$ concentrația H^+ este de 39,81 mEq/l. *Alcalozele respiratorii cronice* nu impun măsuri speciale de terapie intensivă, decât în cazul acutizării lor. În astfel de situații se procedează ca în alcalozele respiratorii acute. După înlăturarea episoadelor critice, se urmărește vindecarea sau ameliorarea afecțiunii cauzale.

Scanned with OKEN Scanner

PORFIRIILE

NOȚIUNI ETIOPATOGENICE ȘI CLINICE

Porfiriile sunt afecțiuni metabolice ereditare sau dobândite caracterizate prin acumulări excesive în celulele organismului de porfirine neconjugate sau precursori ai acestora, ce au drept consecință instalarea unor perturbări clinice manifestate îndeosebi prin fotodermatoze, tulburări neuropsihice sau crize dureroase abdominale. De asemenea, se constată eliminarea crescută de produși de excreție porfirinici.

Boala apare prin existența unui deficit enzimatic la unul sau mai multe niveluri ale sintezei protoporfirinei — componentă biologică esențială care, prin cuplarea cu fierul bivalent, formează hemul (grupare prostetică a pigmenților respiratori : hemoglobina, mioglobina, *citocromii*, citocromoxidazele, peroxidazele, catalazele etc.). În funcție de caracterul înnăscut sau dobândit al tulburării metabolice, porfiriile se împart în forme ereditare sau secundare (tabelul 1).

TABELUL 1

Clasificarea porfiriilor

*Porfirii ereditare**	
Porfirii eritropoietice	*Porfirii hepatice*
Porfiria eritropoietică congenitală (bola Günther)	Porfiria intermitentă acută
Coproporfiria eritropoietică	Porfiria cutanată tardivă
Protoporfiria eritropoietică	Porfiria mixtă (variegata)
	Coproporfiria ereditară
Porfirii secundare	
Toxice și medicamente	*Boli endogene*
Plumb	Boli hepatice : ciroze, hepatite, steatoze, colestază
Alcool	Boli hematologice : anemii hemolitice, anemia pernicioasă, hemoblastoze
Hexaclorbenzen	Boli infecțioase
Analgezice	Hemocromatoze
Sedative	Neoplazii
Hipnotice	Avitaminoze
Antibiotice	
Anestezice	

* Distincția între formele eritropoietice și hepatice se face după locul în care are loc predominant perturbarea sintezei porfirinelor.

Scanned with OKEN Scanner

Primele se constituie ca urmare a prezenței unei mutații la nivelul genei structurale sau reglatorii răspunzătoare de sinteza enzimelor implicate în procesul de formare a protoporfirinei, în timp ce în porfiriile câștigate se produce perturbarea funcției enzimatice secundar unor afecțiuni ale organismului sau de către unele substanțe exogene (toxice, medicamente etc.). Chiar și în porfiriile ereditare, anumite produse străine de organism (ex. barbituricele, fenilbutazona, etc.) pot să interfereze cu funcțiile metabolice ale lanțului enzimatic care până atunci a fost mai mult sau mai puțin compensat.

Transmiterea deficitului genetic se face în toate cazurile autozomal. Uneori este necesară prezența tarei la ambii părinți (transmitere recesivă), ca în porfiria eritropoietică congenitală, iar alteori doar la unul dintre aceștia (transmitere dominantă) — ca în porfiria acută intermitentă. Tulburarea metabolică poate să afecteze numai o singură etapă în sinteza porfirinei (cel mai frecvent este crescută activitatea sintetazei acidului delta-aminolevulinic ce inițiază creșterea producției porfirinice) sau să intereseze mai multe etape metabolice, așa cum se întâmplă în porfiria eritropoietică congenitală.

Indiferent de etiologia defectului metabolic, producția excesivă de produși pirolici se răsfrânge asupra echilibrului biologic al organismului. Cele mai sensibile sunt celulele nervoase și cutanate. Leziunile neuronale ce au ca substrat în principal demielinizarea axonală sunt responsabile atât de apariția tulburărilor neuropsihice, cât și a celor abdominale (colici, constipație, vărsături etc.). La nivelul pielii, prin caracterul lor fotoactiv, porfirinele absorbind energia luminoasă, devin substanțe fototoxice. Se formează radicali liberi care lezează membranele lizozomale prin peroxidarea lipidelor structurale. Variabilitatea modificărilor cutanate depinde însă de hidrosolubilitatea produsului depus în tegument. Spre exemplu, protoporfirinele, fiind mai puțin solubile în apă decât celelalte porfirine, au un efect local mai puțin agresiv.

În funcție de particularitățile clinice ale fiecărei forme de boală, configurația neurocutanată are anumite caractere specifice bine conturate.

În *porfiria eritropoietică congenitală (boala Günther)*, al cărei debut începe din prima copilărie, domină manifestările tegumentare. Acestea se caracterizează printr-o fotosensibilitate extrem de pronunțată ce apare exclusiv pe regiunile descoperite, fiind mai pregnantă în anotimpurile calde. Leziunile apar inițial sub forma unor zone eritematoase peste care se dezvoltă erupții buboase și care ulterior se ulcerează vindecându-se prin cicatrizare. Prin repetarea în decursul anilor de adolescență și maturitate a ciclului fotosensibilizant se ajunge la cicatrici întinse cu vindecări vicioase care pot duce la mutilări asemănătoare celor întâlnite în lepră. Prinderea polului anterior al ochiului se poate însoți de orbire. Se constată, de asemenea, apariția pigmentării în brun a pielii și unghiilor. Părul capului cade din cauza alterărilor cutanate. Concomitent, se instalează o hipertricoză iar la femei apare hirsutismul. Pacienții prezintă colorarea roșie-maronie a urinii — aspect provocat de eliminarea în cantități mari a porfirinelor alcătuite în proporție de 90—95% din uroporfirină de tip I.

Boala are o evoluție cronică, fiind marcată de instalarea distrofiilor multilante ale țesuturilor, retracțiilor tendinoase, prezența cheloidu-

Scanned with OKEN Scanner

lui etc. Prognosticul vital este influențat de apariția anemiei acute febrile — greu de influențat.

Protoporfiria eritropoietică se instalează în general în a doua copilărie. Clinic se manifestă printr-o fotosensibilizare cutanată mai puțin intensă ca cea din boala Günther și care nu au tendință distrofiantă sau mutilantă. Caracteristică este creșterea protoporfirinei libere eritrocitare de peste 100 de ori față de normal.

Porfiria acută intermitentă apare în puseuri repetate instalate pe fondul unei stări de sănătate aparentă. Declanșarea acesteia este condiționată de o gamă largă de factori, dintre care cei mai des implicați sunt alcoolul, infecțiile, traumatismele, factorii emoționali și unele medicamente. Acțiunea lor este potențată de coexistența cirozei hepatice, a diabetului zaharat, a sarcinii etc. Această formă de boală reprezintă cea mai frecventă formă de porfirie. Bolnavii sunt lipsiți de fotosensibilitate, prezentând în schimb o diversitate simptomatică care creează adesea dificultăți de diagnostic. Pacienții acuză dureri abdominale (uneori violente, soldate cu intervenții chirurgicale inutile, fără suport organic), vărsături, constipație (adesea tenace, ajungând la falsul tablou de ocluzie intestinală), tulburări neuropsihice (iritabilitate extremă, insomnii, senzație de slăbiciune în membre, parestezii, dureri cu caracter polinevritic, paralizie flască și simetrică), modificări de culoare a urinii (la emisie poate fi normală, însă se închide la lumina zilei sau prin trecerea timpului, alteori sunt colorate de la început, imitând vinul roșu). În urină apare creșterea precursorilor porfirinici (acidul delta-amino-levulinic și porfobilinogenul) care pot depăși 100 mg în 24 ore (normal : 1—2 mg).

Porfiria cutanată tardivă urmează ca frecvență celei intermitente acute. Se întâlnește aproape exclusiv la adulți și mai ales la bărbați. Instalarea manifestărilor clinice este favorizată atât de contactul cu unele medicamente sau toxice cât și de coexistența anumitor maladii ca ciroza hepatică, lupusul eritematos sistemic, anemiile etc. Boala evoluează în accese. Pe primul plan stau modificările cutanate (bule pe zonele expuse la lumină, care lasă cruste, cicatrice și pigmentații ; hipertricoză ; prurit), cărora li se adaugă manifestările digestive (dureri abdominale, hepatomegalie) și neuropsihice. În timpul crizelor urina este închisă la culoare și prezintă cantități crescute de uroporfirină (acidul delta-amino-levulinic și porfobilinogenul lipsesc). Boala are evoluție cronică, înregistrând remisiuni spontane. Prognosticul este dictat de gradul alterării ficatului.

Porfiria variegata prezintă o simptomatologie asemănătoare cu porfiria acută intermitentă, la care se adaugă gradul de fotosensibilitate întâlnit în porfiria cutanată tardivă. Ceea ce este caracteristic din punct de vedere biochimic porfiriei variegata este eliminarea continuă și în doze crescute de copro- și protoporfirine în fecale, chiar în perioada de remisie și de latență (în porfiria acută intermitentă procesul are loc doar în puseurile acute).

Porfiriile secundare (vezi tabelul 1) se caracterizează prin creșterea eliminării coproporfirinelor în urină și a porfirinelor în scaun. Îndepărtarea factorului favorizant restabilește posibilitatea sintezei normale a porfirinelor.

Scanned with OKEN Scanner

Măsurile profilactice luate în porfirii urmăresc prevenirea apariției manifestărilor clinice ale bolii, atât la pacienții suferind de această maladie, cât și la cei cu risc crescut de a o face. Printre factorii care declanșează frecvent crizele porfirinice sau agravează simptomatologia deja existentă cel mai des implicate sunt unele produse farmaceutice. Acest aspect este relevant atât în cazul porfiriei acute intermitente (P.A.I.) (tabelul 2), cât și al porfiriei cutanate tardive (P.C.T.) (tabelul 3).

TABELUL 2

Medicamentele incrimante în declanșarea P.A.I.

Grupul	Medicamente
Sedative, hipnotice	Diazepam
	Meprobamat
	barbiturice
	Hidroxizin
antipiretice	Amidopirina
analgezice	Fenilbutazona
	Antipirina
	Fenacetina
	antipaludice de sinteză
	Chinina
	Pentazocin
	Codeină
anestezice	steroizi anestezici
	cloroform
	halotan
anticonvulsivante	Hidantoina
	Misolin
	trimetadion
hormoni	estrogeni
	progestative
antibiotice, antifungice	Griseofulvina
	Cloramfenicol
	Izoniazida
metale	plumb
	mercur

TABELUL 3

Medicamente incriminate în declanșarea P.C.T.

Grupul	Medicamente
Hormoni	Estrogeni
	contraceptive
antifungice	Griseofulvina
antimalarice	Clorochina
chimioterapice anticanceroase	Busulfan
antiepileptice	Fenitoina

Medicamentele incriminate își exercită acțiunea numai în contextul tulburărilor enzimatice preexistente, secundare tarelor genetice sau unor maladii asociate (ciroze hepatice, lupus eritematos sistemic, anemii hemolitice, leucemie granulocitară cronică, cancer hepatic). Atât bolnavul cât și familia acestuia trebuie informați asupra riscului pe care-l comportă utilizarea anumitor medicamente, dându-li-se o listă completă a drogurilor declanșatorii. Pacienții care părăsesc spitalul trebuie să poarte un document care să oficializeze clar stigmatul pe care-l poartă și pericolele la care sunt expuși.

Cu ocazia declanșării unor forme acute, întrucât bolnavul ajunge de cele mai multe ori la alt medic, se poate astfel atrage atenția asupra tarei, evitându-se prescripțiile medicamentoase contraindicate sau recomandarea laparatomiilor inutile care să-i pună viața în pericol.

Deosebit de important este păstrarea echilibrului psihic, întrucât cei suferinzi de porfirie capătă adesea nevroze de tip depresiv-anxios pe fond somatic, complexe de inferioritate, de frustrare, care pot duce la tulburări de comportament și la agravarea dezechilibrului neurovegetativ, făcându-i mai vulnerabili la acțiunea factorilor declanșatori ai manifestărilor acute ale bolii. Se preferă utilizarea psihoterapiei, medicației sedative sau cu rol de restabilire a echilibrului emoțional, întrucât unele produse farmaceutice din grupul celor amintite favorizează apariția puseurilor evolutive. Pacienții trebuie să ducă o viață obișnuită, căutând să evite traumele psihice. Cei din anturaj au un rol important în păstrarea climatului de liniște, fără a-i crea însă bolnavului senzația de infirmitate prin acordarea unei atenții exagerate (îndeosebi din partea familiei). În caz contrar, pot apare tulburări psihice care în loc să prevină declanșarea manifestărilor acute ale porfiriei, le inițiază. Este de asemenea recomandabil a se spori numărul orelor de somn, nefolosind însă medicația sedativă sau hipnotică, ci practicând mai multă mișcare în aer liber. Menționăm că excesul de mișcare fizică poate fi tot atât de dăunător ca și suprasolicitările nervoase.

Uneori, apariția crizelor porfirinice are loc cu ocazia declanșării menstruației sau instalarea gravidității. În astfel de situații se recomandă întreruperea ciclului menstrual — unii autori preferă röentgenterapia anticoncepționalelor orale, întrucât acestea pot favoriza la unele persoane declanșarea porfiriei variegata, porfiriei acute intermitente sau a porfiriei cutanate tardive și prevenirea stării de graviditate prin folosirea de măsuri contraceptive nemedicamentoase (sterilet, prezervative etc.).

Prevenirea instalării leziunilor cutanate secundare fotosensibilizării se realizează cel mai bine prin evitarea expunerii la soare a tegumentelor, mai ales când intensitatea luminozității este mare. La nevoie se poate recurge la întrebuințarea de mănuși, ciorapi, pantaloni lungi, bluze cu mâneci lungi, umbrele de soare etc. Pentru cei obligați prin specificul muncii lor să lucreze în zone extrem de luminoase, se recomandă efectuarea serviciului în ture de noapte. Protecția contra soarelui poate fi doar parțial satisfăcută prin utilizarea de substanțe fotoprotectoare. Totuși, rezultate satisfăcătoare se obțin prin întrebuințarea

Scanned with OKEN Scanner

de emulsii antiactinice cu PAS 5%, acid paraaminobenzoic 15%, antipirină 5% sau dihidroxiacetonă.

O altă problemă a profilaxiei porfiriilor o reprezintă riscul crescut de transmitere a porfiriilor ereditare la descendenți. Din aceste considerente, în cuplurile la care unul sau ambii parteneri sunt purtători ai tarei genetice, se recomandă să nu se procreeze, iar dacă graviditatea a apărut, să fie întreruptă. În afara perpetuării acestei stări morbide la generațiile următoare, în unele porfirii — ca în cea intermitentă acută sau variegată — este pusă în pericol însăși viața pacientei.

Un alt aspect al prevenției porfirinei îl constituie depistarea persoanelor aparent sănătoase, care posedă în schimb forme latente de boală. În Africa de Sud, în localitățile unde incidența maladiei este foarte mare, examenele de laborator pentru decelarea subiecților asimptomatici clinic se practică la orice pacient care se prezintă la spital sau la un examen medical. O primă etapă o constituie ancheta familială în vederea depistării rudelor cu porfirie. Ulterior se determină atât porfirina în urină și scaun, cât și acidul delta-aminolevulinic în urină (pentru formele hepatice) și a protoporfiriniei și coproporfirinei în hematii — pentru formele eritropoietice. În cazurile dubioase se poate obține confirmarea prin încărcare cu glicocol. În ultimul timp, un accent deosebit se pune pe determinarea expresivității defectului genetic la purtătorii asimptomatici, înaintea apariției eliminărilor de precursori porfirinici.

În cazul porfiriei acute intermitente, de mare valoare este determinarea uroporfirinogen I sintetaza eritrocitară. Scăderea concentrației sale a fost găsită la numeroși indivizi care n-au prezentat niciodată semne clinice sau biochimice de porfirie acută intermitentă, dar la care ulterior s-a declanșat boala.

În porfiria cutanată tardivă, la frații bolnavilor fără semne clinice sau biochimice de îmbolnăvire, detectarea depozitelor fluorescente de pigmenți porfirinici în ficat sugerează că aceștia sunt purtători ai defectului metabolic. Subiecții respectivi sunt sfătuiți să evite consumul anumitor medicamente, suprasolicitările psihice și fizice, noxele profesionale, abuzul de alcool. Cel puțin din ultimul punct de vedere, chiar în absența tarei genetice s-a observat că excesul de etanol induce coproporfirinurie pasageră prin inhibiția coproporfirinogen-oxidazei mitocondriale. Alcoolul stimulează totodată acidul delta-aminolevulinic sintetaza, ceea ce ar putea explica formarea unor cantități crescute de precursori porfirinici și de porfirine. Totodată, el inhibă acidul delta-aminolevulinic-dehidraza. Aceste efecte sinergice sunt responsabile de excreția urinară de acid delta-aminolevulinic ce însoțește coproporfirinuriile severe. O altă consecință a ingestiei de alcool este modificarea activității uroporfirinogen-decarboxilazei care devine evidentă în condițiile existenței unei predispoziții genetice.

Tulburările induse sunt pregnante dacă coexistă o suferință hepatică cronică, motiv care explică instalarea porfiriilor hepatice mai frecvent în rândul etilicilor. Din aceste considerente, pentru bolnavii hepatici, una dintre măsurile esențiale atât pentru ameliorarea suferinței ficatului, cât și pentru profilaxia porfirinică este întreruperea ingestiei alcoolice.

TRATAMENTUL PORFIRIILOR

REGIMUL DIETETIC

Tratamentul dietetic al porfiriilor este axat îndeosebi pe asigurarea unor cantități crescute de glucide, întrucât acestea ar avea capacitatea de a regresa activitatea sintetazei acidului delta-aminolevulinic-sintetazei (stimulează formarea de precursori porfirinici). Se folosesc în acest scop atât produsele zaharoase (zahăr, glucoză întabletată, miere de albine, bomboane, gemuri de fructe, dulcețuri, jeleuri, marmeladă, ciocolată etc.), cât și alte surse importante de glucide (pâine, paste făinoase, biscuiți, lactate, fructe).

Nu trebuie trecut nici în extrema consumului preponderent de dulciuri concentrate, a căror întrebuințare are repercusiuni negative asupra stării de sănătate. Alimentația trebuie să fie diversă, înglobând surse de hidrați de carbon bogate în vitamine, îndeosebi din grupul B (pâine, prune, struguri, produse lactate, orez nedecorticat etc.), întrucât acestea din urmă joacă un rol esențial în metabolizarea rapidă a glucidelor. Prin conținutul crescut în glucide al dietei (500—600 g pe zi) se face față efectelor hipercatabolismului întâlnit frecvent la bolnavii cu porfirie. Se frânează pe această cale evoluția spre amiotrofii.

Se pare că și conținutul alimentar bogat în proteine, prin metaboliții lor, ar avea un efect de scădere a porfirinogenezei. Se urmărește, de asemenea, alcalinizarea lichidelor ingerate, întrucât s-a observat că, în aceste condiții, eliminările urinare de porfirine cresc. Se pot folosi fie adaosuri mici de bicarbonat dizolvate în apă, sucuri de fructe sau ape minerale alcaline.

O deosebită atenție trebuie acordată protecției alimentare a ficatului, întrucât, cu excepția porfiriilor eritropoietice, celelalte forme apar în mare parte prin perturbarea metabolismului porfirinic la nivel hepatic. Această cerință se impune și mai mult în condițiile în care există deja o suferință hepatică cronică, ceea ce favorizează instalarea porfiriilor hepatice. În acest scop, pentru asigurarea unei mai bune utilizări digestive, mesele se servesc la temperatura optimă, fără a fi consumate în volum mare, ci repartizate în 5—6 prize mai mici. Se va evita consumul de lichide în timpul mesei, întrucât face dificilă digestia alimentelor prin diluarea sucurilor digestive. Se elimină din alimentație următoarele produse : carnea de oaie, de porc, de gâscă, de rață (în general toate sursele de carne grasă), vânatul, viscerele, conservele de carne și de pește, afumăturile, mezelurile nedietetice, brânzeturile grase și fermentate, ouăle în cantități excesive și preparate prăjite, fierte tari sau preparate nedietetice, pâine neagră, pâine prea proaspătă, făinoase nerafinate, legume cu celuloză dură, cereale, nuci, migdale, alune, preparate de cofetărie ce conțin multe grăsimi sau ou, ciocolată, cacao și derivate, băuturi alcoolice de orice fel (inclusiv bere sau vin), băuturi excitante (cafea, cacao, ceai), condimente iuți, iritante, boia, ceapă, ardei iute, piper, muștar, hrean, usturoi (condimentarea se face cu pătrunjel, mărar, cimbru, tarhon, dafin).

Scanned with OKEN Scanner

Dieta trebuie alcătuită din alimente care să solicite cât mai puțin funcțiile hepatice, limitând astfel eforturile suplimentare la care ar putea fi supus ficatul. Se recomandă în acest sens : carne de pasăre, vițel, vită, pește — pregătită fiartă, friptă, înăbușită, ca tocătură dietetică ; laptele dulce, bătut, iaurt, brânză de vaci proaspătă, caș dulce ; albuș de ou (gălbenușul, numai în preparate dietetice, de 2 ori pe săptămână) ; grăsimi foarte proaspete, unt, frișcă, smântână dulce, ulei — adăugate proaspete la preparate sau fiente în preparate ; pâine veche de o zi, făinoase rafinate (orez, griș, fidea, tăiței, macaroane) ; legume verzi cu celuloză fină, pregătite ca sufleuri, budinci, piureuri, soteuri sau salate cu suc de lămâie și ulei, rase mărunt ; fructe consumate ca atare, dar fără coajă sau sâmburi, bine pârguite sub formă de pireuri, compoturi, ca sucuri de fructe ; deserturi pregătite din brânză de vaci, fructe, lapte, aluaturi dietetice, făinoase. Sosurile se prepară numai dietetic cu făină diluată separat în apă rece, iar grăsimea se adaugă la preparatul care clocotește pe foc. Respectând prescripțiile dietetice se poate obține reducerea frecvenței puseurilor evolutive a porfiriilor.

TRATAMENT ETIOPATOGENIC

Terapia etiopatogenică este, cel puțin în prezent, incompletă, întrucât tarele ereditare nu pot fi încă influențate, iar în privința mecanismului patogenic cunoștințele sunt limitate. Ceea ce se poate face este evitarea administrării produselor farmaceutice (prezentate în tabelele 2 și 3) ce favorizează declanșarea manifestărilor porfirinice, iar, pe de altă parte, să se influențeze anumite verigi metabolice ale lanțului porfirinogenezei, în sensul reducerii producției sale. Totodată se urmărește ameliorarea suferinței hepatice, iar în unele cazuri de porfirie eritropoietică congenitală (boala Günther), realizarea splenectomiei.

Un rol important îl deține administrarea de glucoză sau levuloză în cantități mari, întrucât s-a observat că acestea reduc activitatea acidului delta-aminolevulinic-sintetazei. În timpul puseului de porfirie acută intermitentă se fac perfuzii endovenoase cu glucoză sau fructoză din soluțiile 20%, în cantități de aproximativ 2 000 ml. La 48 de ore de la întreruperea administrării, precursorii porfirinici ca și acidul delta-aminolevulinic-sintetaza revin la valorile dinainte de tratament.

Intrucât în mecanismul porfirogenezei este incriminată carența de compuși macroergici fosforilați ai adeninei (AMP și ATP), folosirea acestora s-a dovedit a fi capabilă să reducă formarea de compuși porfirinici în aproape 95% din cazuri. AMP-ul (Adenyl), deși este mai puțin activ decât ATP-ul (Fosfobion), este totuși preferat, deoarece realizează o pătrundere mai rapidă prin membranele celulare (puțin permeabile pentru ATP). Se folosesc doze mari de circa 250 mg AMP pe zi, i.m., timp de o lună, urmate de doze orale de întreținere (50 mg/zi), pe o perioadă de câteva săptămâni. Se pare că acest medicament poate preveni sau chiar opri dezvoltarea paraliziilor, cu condiția de a fi prescris în stadiile inițiale înaintea declanșării puseurilor acute. În formele grave, eficacitatea sa este modestă, dar prescrierea sistematică este ne-

Scanned with OKEN Scanner

îndoios justificată. Toleranța sa este bună. ATP-ul se folosește sub formă de Fosfobion, câte 1—3 fiole/zi, i.m., în cure de 2 săptămâni, repetate după pauze de 10 zile.

Unele studii afirmă obținerea de bune rezultate și după administrarea de acid aspartic (0,5 g/zi) care ameliorează sinteza de ATP și stimulează refacerea activității mitocondriilor hepatocitare. Întrebuințarea acidului aspartic dă remisiuni și la bolnavii la care tratamentul cu AMP și ATP a rămas fără rezultat.

Tot în scopul reducerii activității acidului delta-aminolevulinic-sintetazei se pot folosi perfuziile cu hematină, dar care sunt considerate mai puțin sigure și mai periculoase decât cele cu glucoză. De aceea este considerată ca o măsură terapeutică alternativă care se rezervă cazurilor care nu s-au remis la glucoză.

În ultimul timp, rezultate mulțumitoare în procesul de reducere a formării porfibilinogenului și a compușilor porfirinici s-au obținut administrând propanolol (200 mg/zi). Utilizarea sa este benefică și pentru combaterea tahicardiei și hipertensiunii arteriale care se asociază porfiriei acute intermitente.

În scopul reglării metabolismului porfirinic se mai folosesc și alte substanțe, a căror eficiență este însă mai modestă : cocarboxilaza (tiaminpirofosfatul — formă activă a vitaminei B_1) deține în plus calitatea de a interveni în grăbirea refacerii nervoase și în creșterea vitezei de metabolizare a glucozei, ai căror metaboliți inhibă porfirinogeneza ; citocromul C, în doze de 30—40 mg/zi i.v., timp de 15 zile, în cure repetate ; vitamina PP ; vitamina B_6 (administrarea zilnică i.v. a 500 mg fosfat de piridoxină duce, după 10 zile, la o scădere marcată a eliminărilor de porfirină și la ameliorarea simptomatologiei clinice — la suprimarea tratamentului, tulburările clinice și de laborator reapar, pentru ca ele să dispară din nou la reluarea terapiei).

Un alt aspect al tratamentului patogenic îl constituie normalizarea sideremiei la pacienții ce o au crescută. Se pare că fierul stimulează activitatea anumitor enzime implicate în porfirinogeneză iar, pe de altă parte, prin stocarea sa excesivă în ficat îi modifică funcționalitatea normală, ceea ce agravează tulburarea metabolică porfirinică. Pentru a reduce depozitele de fier se întrebuințează Desferalul, Edetaminul și flebotomiile. Desferalul se administrează — după majoritatea autorilor — în doze de câte 1 g/zi, timp de o săptămână, apoi 0,5 g/zi, alte 2 săptămâni, urmând a se recurge ca doză de întreținere la 1 g/săptămână.

Nu s-au descris accidente importante în timpul tratamentului, chiar dacă acesta a fost prelungit.

Efectul terapeutic este adesea spectaculos, constând în ameliorarea rapidă a leziunilor cutanate acute și cronice, în scăderea fragilității și fotosensibilității tegumentelor, ameliorarea netă a funcțiilor hepatice, cu retrocedarea hepatomegaliei. În lipsa Desferalului se poate întrebuința EDTA (Edetamin) — care are însă dezavantajul spolierii și de alți ioni metalici. Se utilizează în porfiriile cutanate și în porfiria acută intermitentă, în doze de 2—4 g/zi, în perfuzie, timp de 4—5 zile, apoi 1 g/zi, i.v., timp de câteva zile și ulterior per os, 2 g/zi, timp de mai multe săptămâni.

Prin flebotomie se realizează pierderi de sânge și, implicit, de fier. Rezultate bune apar în aproape 80% din cazuri. Ritmul și cantitatea sângerărilor sunt adaptate fiecărui caz, dar, în linii mari, se sustrag în medie 300—500 ml sânge, o dată pe săptămână, timp de 1—2 luni, apoi, o dată la 20—30 de zile. Tratamentul trebuie continuat până când uroporfirina scade sub 500 μg/zi, sideremia se normalizează, iar bolnavul devine asimptomatic clinic. De menționat observația multor autori că metoda sângerărilor repetate a dat rezultate și în acele cazuri în care Desferalul nu putuse influența favorabil evoluția bolii. Acest fapt ar putea fi atribuit mobilizării și eliminării inclusiv a porfirinelor depozitate în exces în ficat, proces pe care Desferalul nu-l poate realiza.

Toleranța la tratament este foarte bună chiar în cazurile cu ușoară anemie și nu s-au notat accidente de tip feripriv cu anemie secundară persistentă.

Ameliorarea funcțiilor hepatice este o măsură terapeutică necesară care poate diminua gradul tulburărilor metabolice porfirinogene. Diversitatea aspectelor legate de particularitățile de tratament ridică probleme care trebuie soluționate pentru fiecare bolnav în parte. Terapia convențională oferă o gamă largă de produse farmaceutice. Dintre acestea menționăm: acidul orotic (stimulează regenerarea hepatică; este conținut în preparatul Purinor, din care se iau 4 comprimate pe zi, în cure prelungite), acidul aspartic (conservă rezervele glicogenice și stimulează activitatea principalelor enzime implicate în metabolismul intermediar; se găsește în produsul Aspatofort, din care se administrează 4 fiole, injectate i.v., lent sau în perfuzie, în 2 prize, timp de 21 de zile, în cure repetate), Silimarin (este stabilizator al membranei hepatocitare și activează funcțiile hepatice; se dau câte 2 comprimate, de 3 ori pe zi, timp de 36 săptămâni, curele putând fi repetate după o pauză de 2 săptămâni), Essentiale (asociază fosfolipide cu vitaminele B_1, B_2, B_6, B_{12}, E și amida acidului nicotinic, din care se dau 1—2 capsule pe zi; intervine în refacerea structurii și funcționalității normale a membranei și rezervelor hepatocitare), Endonal (conține acid orotic, acid lipoic și vitamine din complexul B și E — se administrează câte 3 drajeuri pe zi), vitaminoterapia (B_6 și E) au acțiune trofică, antinecrotigenă, iar B_{12} în drajeuri este anabolizantă și stimulează regenerarea hepatică). lipovitan (3 tablete/zi), hepabionta (3 tablete/zi) etc. Terapia corticoidă se poate prescrie în formele evolutive ale bolii, dozele depinzând de preparatul întrebuințat, dar mai ales și de particularitățile individuale ale pacientului. De la caz la caz, se mai întrebuințează medicația imunomodulatorie antisclerozantă și interferonul.

De asemenea, splenectomia este o măsură prin care se poate reduce producția de porfirine. Ea este indicată doar în boala Günther, din cauza coexistenței anemiei hemolitice care, pe de o parte, accentuează starea de astenie a bolnavilor iar, pe de altă parte, facilitează formarea și secreția excesivă de porfirine. O modalitate simplă prin care se crește eliminarea acestora prin urină, indiferent de tipul de porfirie, este alcalinizarea lichidelor ingerate prin folosirea bicarbonatului de sodiu (4—6 g/zi).

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Dat fiind caracterul recidivant al porfiriei, tratamentului simptomatic îi revine un rol deosebit în ușurarea suferinței bolnavului.

Medicația folosită trebuie aleasă cu discernământ, dat fiind faptul că unele produse farmaceutice pot agrava manifestările existente.

Durerile, prin caracterul lor violent, tentează la opțiunea pentru opiacee, dar apariția dependenței, exagerarea constipației, vărsăturilor și depresia centrilor respiratori impune, de cele mai multe ori, renunțarea la utilizarea lor. În locul acestora, se preferă neurolepticele — de genul Clorpramazinei, care asociază mai multe efecte benefice : antiemetic, antipsihotic, sedativ și analgezic.

Dozele recomandate sunt de 50—300 mg/zi sau chiar mai mult. Asocierea dintre clorpromazină (50 mg) și petidină (100 mg) pe cale i.m. este avantajoasă, întrucât efectul analgezic se obține utilizând doze medicamentoase mai reduse. Folosirea de acid acetilsalicilic în doze de 1,5—2,0 g/zi este însoțită de rezultate bune. Întrebuințarea altor inflamatorii ca Fenilbutazona pentru proprietățile lor antialgice este contraindicată, întrucât exacerbează durerile. Combaterea acestora se mai poate obține cu ajutorul clorhidratului 1—3 g/zi, paraldehidei 2 g/zi, tincturii de valeriană (15—60 picături/zi), bromurilor etc.

Constipația se combate injectând i.m. 0,25—1,00 mg de neostigmină. Eficacitatea sa este limitată când se administrează oral, chiar în doze mari (15—30 mg).

Tahicardia (are importanță prognostică), asociată adesea *hipertensiunii arteriale*, poate fi remediată în parte, uneori inconstant, cu ajutorul propranololului (50—200 mg/zi) sau rezerpinei (0,5—1,0 mg/zi). Reducerea valorilor presiunii arteriale beneficiază de aportul DH-ergotoxinului (1,5 mg×3/zi).

Convulsiile, prin gravitatea lor impun un tratament de urgență. Din păcate, medicația clasică cu barbiturice și hidantoine nu se poate aplica, datorită înscrierii acestor medicamente pe lista produselor porfirogene. Se recurge la Clorpromazină (100—200 mg), Cloralhidrat (1,2 g), bromuri etc. Unii autori preconizează protezarea respiratorie pentru evitarea deprimării centrilor respiratori prin drogurile anticonvulsivante, în condițiile în care există deja pericolul instalării insuficienței lor funcționale, în contextul porfiriei acute. După terminarea puseului acut, crizele convulsive nu se mai repetă, nefiind necesar a se continua cu un tratament anticonvulsivant de întreținere.

Terapia *tulburărilor psihice* întâmpină, de asemenea, dificultăți, în contextul în care o parte din medicația sedativă este contraindicată pentru proprietățile sale porfirinogene. Se urmărește restabilirea echilibrului emoțional al bolnavului, combaterea stărilor de depresie, ce alternează cu agitația, a stărilor de negativism etc. După încetarea episoadelor acute, aceste manifestări dispar, existând însă situații când perturbări psihice importante persistă o lungă perioadă de timp după normalizarea probelor de laborator specifice porfiriilor. În astfel de situații se folosesc tinctura de valeriană (15 picături/zi), clordelazinul (50—100 mg/zi), levomepromazinul (50 mg/zi), bromuri etc.

Leziunile cutanate beneficiază de un tratament protector local și pe cale generală. El se dovedește mai puțin eficient decât evitarea expunerii la razele solare, mai ales când acestea sunt intense. Terapia sistemică se suprapune, în parte, cu cea etiopatogenică. După administrarea de EDTA, Desferal sau sângerări repetate (la cazurile ce evoluează cu sideremie crescută) se constată o regresie rapidă a leziunilor cutanate. Hipertricoza și hiperpigmentarea se atenuează, fragilitatea cutanată scade, ca și fotosensibilitatea. Efecte comparabile apar după întrebuințarea acidului aspartic, ale cărui prime semne de utilitate terapeutică sunt depigmentarea și cicatrizarea leziunilor cutanate.

În porfiria cutanată tardivă, unii autori au recomandat administrarea clorochinei în doze de 125 mg, de 2 ori pe săptămână, în cure de 3—8 luni. Se pare că rezultatele obținute sunt foarte bune. Toleranța medicamentului este satisfăcătoare, descriindu-se în timpul tratamentului febră, cefalee, dureri abdominale, afectare hepatică și anemie hemolitică.

Indiferent de forma de porfirie, refacerea tegumentară beneficiază și de întrebuințarea beta-carotenului. Se recomandă 80—180 mg/zi.

Ca tratament local se recomandă protejarea antiactinică a pielii — prin pomezi, creme, paste, emulsii-ecran, care conțin diverse substanțe ca : PAS sodic 5%, acid tanic 5%, antipirină 5%, acid paraaminobenzoic 15%, bromhidrat de chinină 5%, dihidroxiacetonă etc. Cele mai active se dovedesc a fi PAS 5%, acidul paraaminobenzoic 15% și dihidroxiacetona. Combaterea infecției cutanate secundare beneficiază de pomezi cu antibiotice. Deși tratamentul local grupează o serie întreagă de medicamente, esențială rămâne terapia condiției metabolice de fond, responsabilă de fenomenul fotosensibilizării.

Retenția hidrică ce însoțește adesea puseurile evolutive ale porfiriei acute intermitente (datorită secreției inadecvate a hormonului antidiuretic) se combate prin restricția consumului de lichide.

PARTICULARITĂȚI TERAPEUTICE ALE DIVERSELOR FORME DE BOALĂ

Deși, în ansamblu, porfiriile au o conduită terapeutică asemănătoare, fiecare formă de boală necesită îngrijiri specifice adaptate strict individualității maladiei. Chiar și acestea au o valoare orientativă, întrucât pentru fiecare caz în parte intervine experiența medicului. El discerne asupra mijloacelor de tratament ce pot fi utilizate, a posologiei și asocierii medicamentelor în funcție de evoluția porfiriei.

Porfiria acută intermitentă. Bolnavul trebuie izolat într-o cameră mai întunecoasă, în repaus absolut, ferit de orice zgomot. Trebuie culcat pe o saltea care să permită variațiile de poziție ale corpului, pentru a fi ferit de leziunile trofice de decubit. În timpul crizei de porfirie, din cauza existenței riscului de flebotromboză se recomandă mobilizarea bolnavului de cel puțin 2 ori pe zi. La nevoie, se recurge la mobilizarea pasivă și la masaj, dacă pacientul este în stadiul de tetraplegie. Reeducarea motorie competentă și perseverentă se recomandă a se începe chiar din faza finală a atacului.

Pe măsură ce neuropatia se remite, activitatea fizică se reia în câteva săptămâni sau luni, în mod treptat, ajungându-se de cele mai multe ori la o recuperare aproape totală. Se vor evita eforturile fizice exagerate.

Scanned with OKEN Scanner

Ca medicație în perioada de atac se recurge la perfuzii cu soluții hipertone de glucoză sau levuloză în cantități mari, AMP, fosfobion, propranolol și hepatoprotectoare în scopul reducerii porfirinogenezei (dozele sunt cele amintite la tratamentul etiopatogenic). Simptomatologia se remite cu : Clorpromazin, Petidină pentru dureri, Neotigmină pentru constipație, Propranolol și Rezerpin pentru tahicardie și hipertensiune, Cloralhidrat și Clordelazin pentru convulsii. În cursul perioadelor de remisie se evită consumul de alcool, stressurile psihice și suprasolicitările fizice, noxele profesionale, medicația porfirinogenă.

Porfiria cutanată tardivă. Măsurile terapeutice sunt îndreptate atât asupra profilaxiei și terapiei leziunilor cutanate, cât și pentru asigurarea hepatoprotecției. Bolnavii trebuie să evite expunerea la soare, iar, la nevoie, să utilizeze emulsii antiactinice. În cazul constituirii leziunilor tegumentare se utilizează medicația porfirinoinhibitorie (desferal, sângerări repetate, clorochin, acid aspartic, AMP, ATP), cât și cea cu tropism local. O atenție deosebită se acordă medicației hepatotrope (silimarin, acid orotic, acid aspartic, hepabionta, vitaminoterapiei etc.). Se corectează tulburările date de boli asociate ca denutriția, hemopatiile, diabetul zaharat, alcoolismul cronic, maladiile de sistem etc. Se previne, de asemenea, consumul de medicamente porfirinogene și contactul cu unele substanțe toxice (hexaclorbenzen, fenoli policlorinați).

Porfiria variegata. Asociază ca măsuri terapeutice cele indicate în forma cutanată tardivă cu cele din porfiria acută intermitentă.

Porfiria eritropoietică congenitală (boala Günther). Leziunile cutanate ocupă primul loc în evoluția bolii. De aceea terapia se îndreaptă în direcția prevenției expunerii la soare și a reducerii fotosensibilizării (ATP, AMP, acid aspartic, desferal, vitaminoterapie etc.).

Prezența anemiei hemolitice, mai ales când este marcată, indică necesitatea splenectomiei. Aceasta poate ameliora nu numai tulburările hematologice, dar și cele cutanate (reduce rata porfirinogenezei).

Protoporfiria eritropoietică. Necesită aceeași terapie ca și boala Günther, cu excepția splenectomiei.

Porfiriile secundare. Tratamentul urmărește în primul rând eliminarea factorului etiologic porfirinogen. În intoxicațiile cu metale grele, folosirea EDTA reprezintă o indicație de prim ordin. În schimb, pentru cazurile induse prin consum exagerat de alcool, singura soluție o constituie abstinența față de acesta. Acestor măsuri li se adaugă întrebuințarea medicamentelor cu efecte porfirinoinhibitorii (AMP, ATP, acid aspartic, perfuziile cu glucoză sau fructoză), vitaminoterapia, produse farmaceutice hepatotrope. Pentru afecțiunile medicale care se pot însoți de porfirinurie terapia se orientează de la caz la caz, în funcție de etiopatogenie.

TRATAMENTUL COMPLICAȚIILOR

Terapia complicațiilor porfiriilor urmărește ameliorarea sau combaterea consecințelor lezionale cu răsunet cutanat, neurologic sau psihiatric.

Cea mai gravă este lezarea centrilor respiratori bulbari în cadrul porfiriei acute intermitente. Fenomenul se însoțește de paralizie respiratorie.

Scanned with OKEN Scanner

Numeroşi bolnavi au fost pierduţi până la aplicarea protezării respiratorii, prin care se substituie funcţia centrilor coordonatori pe perioada inactivităţii acestora.

Tratamentul se poate realiza doar în centrele medicale unde există posibilitatea asigurării respiraţiei asistate. Orice bolnav care suferă de porfirie şi asociază manifestări neurologice prezintă un risc potenţial pentru a face insuficienţa respiratorie. De aceea, deprimarea sau anarhia mişcărilor respiratorii, apariţia cianozei indică necesitatea îndrumării de urgenţă către un centru de reanimare modernă.

Tulburările neurologice sunt de obicei reversibile după dispariţia atacurilor porfirinice. Totuşi, un timp, prin repetarea puseurilor evolutive pot apare sechele neurologice care necesită măsuri terapeutice specifice : protezare, masaj, balneofizioterapie, medicaţie neuro- şi musculotropă (Piracetam 800 mg×3/zi ; Piritinol 200 mg×3/zi ; Meclofenoxat 0,6—1,2 g/zi ; Vitamina E-forte 100 mg×3/zi etc.).

Leziunile cicatriceale secundare fotosensibilizării, care se însoţesc de distrofii mutilante (pierderi de ţesuturi, retracţii-tendinoase, cheloid etc.) necesită intervenţii chirurgicale reparatorii, realizarea unor grefe iar, la nevoie, chiar amputaţii. Încercările de chirurgie plastică pot fi sortite eşecului, datorită rezistenţei scăzute a tegumentelor la traumatisme.

O atenţie deosebită se acordă administrării vitaminoterapiei atât în scopul reparării alterărilor tegumentare, cât şi pentru mărirea rezistenţei faţă de agresiunile fizice ale mediului ambiant. În acest scop se întrebuinţează vitamina A sau derivaţi ai acesteia (cu eficacitate terapeutică mult superioară), vitamina C, vitaminele F şi E.

Dată fiind condiţia biologică precară a bolnavilor cu porfirie şi rezistenţa lor scăzută faţă de agresiunile microbiene sau virale — infecţiile intercurente sunt adesea întâlnite la aceştia. Cel mai frecvent este afectat aparatul respirator. Antibioterapia trebuie dirijată în măsura în care acest lucru este posibil, după detectarea sensibilităţii agenţilor infecţioşi. Se vor evita acele produse farmaceutice care sunt recunoscute pentru potenţialul lor porfirinogen (ex. : Tetraciclina) şi antibioticele ce s-au făcut responsabile de exacerbarea unor atacuri porfirinice anterioare la bolnavii respectivi.

Tulburările psihice sechelare beneficiază de o gamă largă de produse psihotrope moderne. Se vor evita medicamentele la care s-au detectat proprietăţi porfirinogenice. În restabilirea echilibrului timic trebuie corectate, de asemenea, hipocalcemia şi hipomagneziemia — care contribuie la menţinerea stării de anxietate, a depresiei, a tentativei de întrerupere a scopurilor propuse iar, uneori, chiar a elanului de a trăi.

Normalizarea concentraţiei calciului şi magneziului sangvin facilitează recuperarea neuropsihică a bolnavilor porfirinici.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

Adams J. F., Clark J. S., Ireland I. T. et al — *Malabsorbtion of vitamin B. 12 and intrinsec factor secretion during biguanide therapy.* Diabetologia. 1983, 24, 16—18, 1983.

Agwu D. E., Holub D. J. — *Nutr. Res.* 1984, 4, 5, 823.

Alexan M., Bojor O. — *Fructele și legumele — factori de terapie naturală.* Ed. Ceres, București, 1983.

Alessandrini P., Mc. Rae J., Feman S. et al. — *Tromboxan biosynthesis and platelet function in Type 1 diabetes mellitus.* New Engl. J. Med. 1988, 319, 208—212.

Almer L. D. — *Fibrinolytic disorders in diabetes mellitus.* — Diab. and Metab., 1988, 14, 519—523.

Almer L. O., Liija B., Lindell S. E., et al. — *Endothelial factors in relation to peripheral circulation in diabeties.* Thromb. Res., 1980, 20, 231—238.

Ambrosioni E., și colab. — *Clin. Sci.* 1982, 63, 8, 231.

Amored P. A. Orlidge A. — *Growth factors and pericytes in microangiopaty, Diab. and Metab.* 1988, 14, 495—505.

Anderson J. W. — *Ann. Intern Med.* 1983, 98, 5, 842.

Anghelescu Lucia — *Obezitatea.* Ed. Facla, Timișoara, 1985.

Andres C. — *Food Process,* 1978, 39, 9, 38.

Asplund K., Wilhelm B. E., Lithner D. F. — *Glibenclamide-associated hypoglycemia : a report of 57 cases Diabetologia,* 1983 — 24, 412—417.

Assmann G. — *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Discase,* MMV Medizin verlag Vieweg, 1989.

Arnaud Besdevant et colab. — *Les obesites,* Ardix Medical, 1988.

Artzemis A. S. și colab., New Engl. *J. Med.* 1985, 312, 805.

Azerad E. *Diabète Med. et Hyg,* 1978, 36, 30—31.

Baig M. N., Cerda J. J., *Amer. Clin. Nutr.* 1981, 34, 1, 50.

Baltă M., Orha J., Căpâlnă — *Dinamica proceselor metabolice în ateroscleroză,* Ed. Academiei, București, 1977.

Barouis C. H. — *Amer. J. Clin. Nutrin.* 1972, 25, 829.

Barsacehi R. și colab. — *Biochim. Biophys Acta,* 1983, 762, 241.

Bauernfeind J. C. — *Food processing with addeaded ascorbic acid., Adv in Food,* Research, 1970, 18, 219.

Bauman J., Bruchausen F. W., Wurm G. — *Prostaglandins,* 1980, 20, 4, 627.

Băcanu Gh., Lucia Anghelescu, Șerban V. — *Medicația metabolică.* Ed. medic., Buc., 1978.

Betancor P. L., Lomas G. — *Rev. esp. Enferm Apar. dig.* 1977, 751—762.

Riccordi C., Lacy P. E., Finke E. H. et. al. — *An automated method for the insolation of human pancreatic islets. Diabetes,* 1988, 37, 413.
Rennie A., Hamilton R. G., Adkinson N. F. et. al. — *Clin. Chem.* 1981, 27, 1463—1464.
Repine J. E., Clawson C. C., Gaetz F. C. — *JID.* 1980, 142, 869—875.
Revers R., Henry R., Schneiser L. et. al. — *Diabetes,* 1984, 33, 762.
Riccardi G., Rivellese A., Pacioni D. et. al. — *Diabetologia,* 1984, 26, 116—121.
Rizza R., Zimmerman B., Service J. — *Diabetes Care.,* 1985, 8, 93—97.
Rizza R. A., Mandarino L., Gerich J. E. — *Diabetes,* 1982, 31, 663—669.
Rolland-Cochera M. F., Bellisle F. — *Ann. J. Clin. Nutr.* 1986, 44, 779—787.
Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. — *Diabetologia,* 1984, 27, 535—539.
Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. — *Endocrinologia,* 1985, 116, 830—834.
Rosen S. G., Clutter W. E., Berk M. A. et. al. — *J. Clin. Invest.,* 1984, 73, 405—411.
Rosenstock J., Raskin P. — *Diabetes/Metab. Rev.,* 1988, 4, 417—435.
Rosival V. — *Diabetologia,* 1987, 30, 575 A.
Rossman J. B., Terwee P. M., Meijer S. et. al. — *Lancet,* 1984, 2, 1291—1296.
Rossetti L., Schulman G. L., Zawalich W., et. al. — *J. Clin. Invest.* 1987, 80, 1037—1044.
Rubinstein P., Walker M. E., Fedun B. et. al. — *Diabetes,* 1982, 31, 1088—1091.
Rudolf M. C. J., Coustan D. R., Scherwin R. S. et. al. — *Efficacy of the insulin pump in the home treatment of pregnant diabetes. Diabetes,* 1981, 30, 891—895.
Ryan C., Vega A., Drash A. — *Pediatrics,* 1985, 75, 921—927.
Ryder R. E. J. Vora J. P. Atica J. A. et. al. — *Diabetologia,* 1987, 30 (abstract), 576 A.
Salzman R., Manson J. E., Griffing T. et. al. — *Intranasal aerosolized insulin,* N. Engl. J. Med. 1985, 312, 1078—1084.
Sandek C. D. — *Diabetes mellitus.* In Hervey A.M., Johns R.J., Mc. Kusick V.A. Owens A.H., Ross R.S., The principles and practice of medicine, Apleton and Lange/Norwalk, 1988, 961—965.
Simeonorie C. J., Lafferty K. I. — *The isolation and transplantation faetal mouse proislets.* Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 1982, 60, 391.
Schade D. S., Eaton P. R. — *Implanted devices and artificial pancreas.* In Alberti KGMM, Krall L.P., The diabetes annual. Elsevier Sci. Publ. Amsterdam/N.Y./Oxford 1985, 152—161.
Schade D. S., Argound G. M. — *Brittle diabetes-current aproaches to diagnosis and treatment.* In Alberti, KGMM, Krall. L.P., The diabetes annual, Elsevier Sci. Publ. Amsterdam/N.Y./Oxford, 1987, 121—142.
Schade D. C. — *Brittle diabetes: phathogenesis and therapy.* In Ellenberg and Rifkin's, Diabetes mellitus Elsevier M.Y./Amsterdam/Oxford 1990, 575—590.
Schffrin A. — *Menagement of childhood, Pediatric Annals,* 1987, 16, 9, 694—712.

Coli de tipar 32,750. B.T. 10.11.1994
Format 16/70×100. Comanda 202/1994.

Tiparul executat la Imprimeria „Oltenia"
B-dul Mareşal Ion Antonescu, 102
CRAIOVA — ROMÂNIA

Scanned with OKEN Scanner

ISBN 973-30-3054-6

Scanned with OKEN Scanner